

Udredning og behandling af morbus Osler

Anette Drøhse Kjeldsen¹, Poul Erik Andersen² & Pernille Mathiesen Tørring³

OVERSIGTSARTIKEL

1) Øre-næse-halskirurgisk Afdeling F, Odense Universitetshospital,
2) Radiologisk Afdeling, Odense Universitetshospital, og
3) Klinisk Genetisk Afdeling, Odense Universitetshospital

RESUME

Hereditær hæmorrhagisk telangiectasi (HHT) er en arvelig sygdom, der medfører dannelse af arteriovenøse malformationer i slimhinder og indre organer. Omtrent 800 danskere lider af sygdommen. Patienterne er typisk generet af epistaxis, men HHT er forbundet med flere andre alvorlige kliniske manifestationer herunder pulmonale arteriovenøse malformationer (PAVM), cerebrale arteriovenøse malformationer (CAVM) og gastrointestinale blødninger. Sufficiënt udredning og behandling af patientgruppen er derfor væsentlig og beror på et samarbejde mellem flere specialer, idet utilstrækkelig udredning og behandling kan have alvorlige konsekvenser for patienterne. For at udbrede kendskabet til udrednings- og behandlingsstrategierne ved HHT har vi fundet det af relevans med denne oversigt.

HHT er en arvelig sygdom, hvis komplekse symptomatologi kræver, at klinikerer i sit møde med patienten tænker tværfagligt. Klinikerer vil typisk møde HHT-patienter, der har hyppig epistaxis. I andre tilfælde vil indgangsvinklen være en cerebral absces, eller uforklarlig dyspnø som udtryk for en pulmonal arteriovenøs malformation (PAVM). Andre HHT-patienter får anæmi, der er udløst af gastrointestinal blødning eller har en tilfældigt påvist hepatisk arteriovenøs malformation (HAVM). Enkelte patienter vurderes primært i neurologisk regi på baggrund af apopleksi eller symptomer, der er relateret til en cerebral arteriovenøs malformation (CAVM).

Endelig møder familien til en HHT-patient op for at modtage genetisk rådgivning. Utilstrækkelig udredning og behandling kan have alvorlige konsekvenser for patienterne.

MATERIALE OG METODER

Litteraturen er fundet ved søgning i Pubmed med brug af søgeordene: *HHT*, *PAVM*, *genetics*, *treatment*, enten individuelt eller i kombination samt ved gennemgang af litteraturlister. Artikler er udvalgt ud fra relevans, evidens og kvalitet. Der er i juni 2009 udgivet evidensbaserede kliniske retningslinjer vedrørende HHT-udredning og -behandling [1]. Dette arbejde ligger ligeledes til grund for gennemgangen i den aktuelle artikel.

Andre litteraturhenvisninger er udvalgt ud fra forfatterens egne opdaterede erfaringer inden for området og i særdeleshed via det internationale forskningsnetværk inden for HHT.

ÆTIOLOGI

HHT er en dominant arvelig sygdom med høj penetrans, men med et variabelt og aldersafhængigt symptom-billede. De diagnostiske kriterier for HHT fremgår af faktaboksen [2]. Hovedparten af patienterne debuterer med symptomer i skolealderen, og 75% af patienterne har symptomer som 25-årige, mens næsten alle har udviklet symptomer som 40-50 årige [1, 3]. Der er specifikke genotype-fenotype-manifestationer, og herudover er der betydelig intra- og interfamilær variation i den kliniske manifestationsform.

Der er identificeret tre forskellige sygdomsfremkaldende gener [4, 5]. HHT type 1 (HHT1) optræder ved mutationer i *endoglin*, der er beliggende på kromosom 9q34, og HHT type 2 (HHT2) optræder ved mutationer i *activin receptor-like kinase 1 (ALK1)*, der er beliggende på kromosom 12q31. I 2004 lykkedes det at identificere *SMAD4*-genet som værende involveret i den sjældne kombination af HHT og juvenil polyposis [6, 7]. I forbindelse med genetisk udredning er det muligt at identificere en mutation hos 80% af HHT-familierne enten i *endoglin*- eller *alk1*-genet [8, 9]. I disse familier vil man hos andre familiemedlemmer efterfølgende kunne be- eller afkræfte HHT-diagnosen ved en blodprøve (gentest). Dette kan gøres præsymptomatisk hos slægtninge, hvis det ønskes.

Der forskes fortsat i at identificere yderligere gener, der er ansvarlige for HHT [10, 11]. Ætiologien bag udvikling af de enkelte telangiectatiske læsioner er endnu ikke fuldt belyst, men man har påvist, at traume spiller en afgørende rolle for udvikling af telangiectaser i et HHT-musemodel-studie [6, 12].

EPIDEMIOLOGI

Der er efterhånden mange steder i verden udført epidemiologiske studier, og det har vist sig, at hyppigheden af sygdommen typisk er 1 pr. 5.000-10.000 [3, 13-15]. I Danmark er der således ca. 800 patienter med HHT.

KLINISK MANIFESTATION

HHT er en karsygdom med universel manifestation i blodkarrenes små kapillærer. Defekten skyldes manglende evne til normal vækst og reparation af endotelcellerne [16].

Sygdommen viser sig som en tendens til at danne karektasier på kapillært niveau. Således udvikles telangiektasier i hud og slimhinder (**Figur 1**) samt arteriovenøse malformationer i de indre organer. Stort set alle organer kan blive afficeret.

EPISTAXIS

Epistaxis af varierende hyppighed og intensitet forekommer hos 95% af patienterne [17], hvor hovedparten af HHT-patienterne debuterer med epistaxis i skolealderen. Hyppigheden og intensiteten af epistaxis øges hos mange af patienterne gennem en årrække, og kan hos op mod 40% blive svært invaliderende. Ved livskvalitetsundersøgelser har man påvist, at næseblødning er en væsentlig årsag til, at HHT-patienter oplever forringet livskvalitet [18, 19]. Epistaxis kan behandles med laser (f.eks argonlaser eller diodelaser), alternativt kan der foretages operation (septodermatoplastik) [20, 21], men nye telangiektasier vil typisk vokse frem, og efterhånden vil patienten opleve fornyede behandlingskrævende blødningsepisoder. Blødningen skyldes udvikling af telangiektasier i næseslimhinden (**Figur 2**), hvor telangiektaserne ofte er lokaliseret på septum og conchae. Med alderen bliver telangiektaserne ofte tyndvæggede og selv små traumer, f.eks nasale respirationsrelaterede, kan give anledning til blødning. En anden effektiv behandling er derfor temporær eller permanent reduktion af luftflowet gennem næsen. Ved invaliderende recidiverende blødning kan der anvendes kirurgisk lukning med Youngs procedure, hvor huden i næsen sys sammen [22]. Ulempen ved denne procedure er imidlertid, at nasal respiration herefter ikke er mulig med generende mundtørhed til følge.

PULMONALE ARTERIOVENØSE MALFORMATIONER

PAVM (**Figur 3**) kan påvises hos 45% af patienterne med HHT1 og hos 12% af patienter med HHT2 [23, 24]. Ubehandlede kan PAVM give paradokse embolier i form af cerebral trombose eller absces i hjernen. En del patienter diagnosticeres primært pga. disse neurologiske komplikationer. Ydermere betinger en stor højre til venstre-shunt, at patienten oplever åndenød og cyanose. Endelig kan hæmoptyser forekomme pga. småbristninger i karvæggen eller ruptur af PAVM. Kraftige hæmoptyser med risiko for letal udgang er beskrevet. Det er dog en sjælden komplikation, der i de få tilfælde, den finder sted, hyppigst ses hos gravide HHT-patienter. Endelig er der øget hyppighed af migræne [25-27]. De radiologiske forandringer ved computertomografi og røntgen af thorax fejltolkes i nogle tilfælde som lungecancer, og patienten kan derfor risikere uhensigtsmæssig perkutan biopsitagning. Påviste PAVM bør behandles med

FIGUR 1

Typiske teleangiektasier på læber og tunge.



embolisering [1, 28]. Radiologisk afdeling på Odense Universitetshospital (OUH) har særlig ekspertise på dette område og varetager behandlingen på landsplan [29]. Ved ubehandlede PAVM bør patienterne i forbindelse med tandbehandling og andre behandlinger, hvor der er risiko for bakteræmi, behandles profylaktisk med antibiotika for at undgå udvikling af cerebrale abscesser [30].

CEREBRALE ARTERIOVENØSE MALFORMATIONER

CAVM findes hos ca. 11% [31]. Disse patienter har øget risiko for cerebral blødning. Blødningsrisikoen er estimeret til 0,5-2% pr. år [1, 32]. Patienter med CAVM kan opleve neurologiske symptomer uden, at der er tale om blødning. Det kan dreje sig om epilepsi

FIGUR 2

Typiske teleangiektasier i næseslimhinden.



eller neurologiske udfald som følge af *steal*-syndrom. Symptombigivende CAVM kan efter individuel risikovurdering behandles med embolisering [16].

GASTROINTESTINAL BLØDNING

Denne manifestation forekommer med en stigende hyppighed med alderen og giver anledning til svær transfusionskrævende blødning hos ca. 25% af HHT-patienter, der er ældre end 60 år [33]. Der er en større risiko for gastrointestinal blødning blandt patienter med HHT1 end blandt patienter med HHT2. Behandlingen af gastrointestinal blødning er fortrinsvis symptomatisk med blodtransfusioner. Anden årsag til gastrointestinal blødning bør udelukkes ved endoskopisk undersøgelse. Ved gastroduodenoskopi kan man endvidere laserbehandle særligt prominente elementer. Gastrointestinal blødning forekommer sjældent før 40-årsalderen. Fra 40 år og fremefter tilrådes derfor årlig screening for anæmi med undersøgelse af hæmoglobin og evt. ferritin [3, 13].

LEVERAFFEKTION

Hos en del af HHT-patienterne finder man fokal nodulær hyperplasi, der dog er uden helbredsmæssig konsekvens for patienterne. Hos over 30% af HHT-patienter kan der ved screening af leveren påvises HAVM [34-36]. Disse forandringer giver sjældent anledning til symptomer, men de kan give anledning til betydelig *shunt* og dermed højresidig hjertesvigt eller *steal*-fænomen med postprandiale smerter. Leverforandringernes høje vaskularisering giver anledning til tilbageholdenhed med leverbiopsi, da der ved biopsi er betydelig øget risiko for blødning. Såfremt leverbiopsi findes indiceret, bør det foregå ultralydsvejledt under anvendelse af Doppler.

Generelt frarådes embolisering af lever-*shunts*, da der er stor risiko for biliær nekrose og dermed leversvigt. Hos de få patienter med HAVM, der udvikler svære symptomer, kan man overveje levertransplantation, hvis de ikke kan håndteres sufficient medicinsk [1, 36].

MORBIDITET, LIVSKVALITET OG MORTALITET

Patienterne har en betydelig morbiditet som følge af HHT. Således er en tredjedel hæmmet i deres daglige gøremål. Nedsat livskvalitet er især relateret til epistaxis, men invaliderende følgesygdomme efter cerebrale komplikationer kan give betydelige indskrænkninger i førlighed og dermed også livskvalitet. Vi har endvidere påvist en let øget mortalitet blandt HHT-patienter især hos patienter med svær sygdom inden 60-årsalderen.

Denne patientgruppe havde en dobbelt så stor risiko for død i observationsperioden som en alders- og kønsmatched kontrolgruppe. Årsagen til den forøgede mortalitet var fortrinsvis blødning [3].

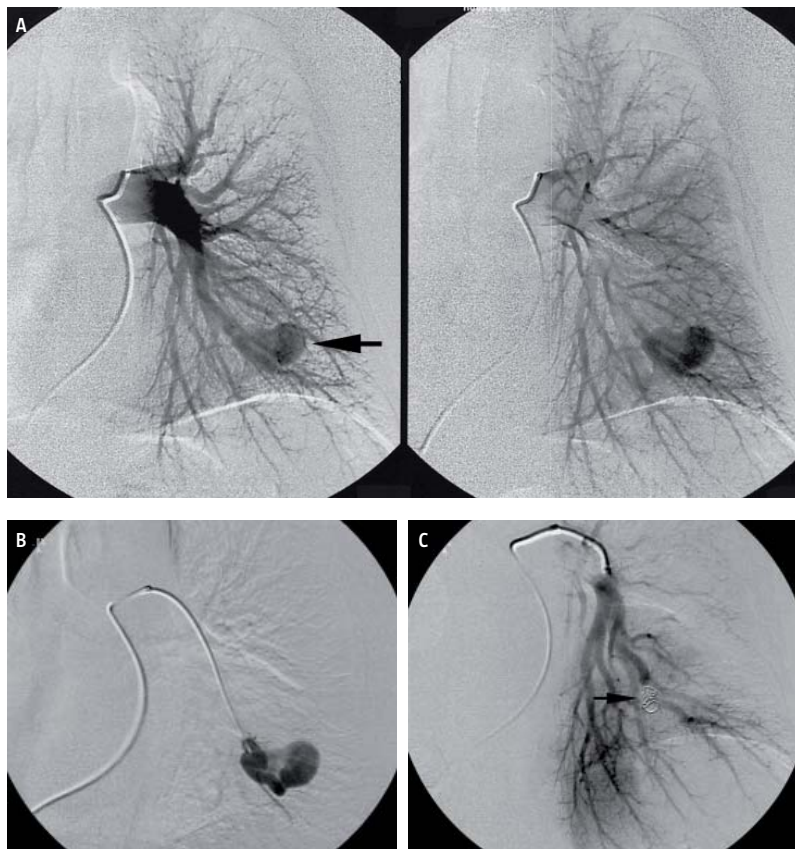
SÆRLIGE PROBLEMSTILLINGER

Graviditet

Kvinder med HHT kan gennemføre en normal graviditet og fødsel. Det tilrådes dog, at eventuelle PAVM behandles inden en graviditet, og man tilråder derfor screening med kontrastekkokardiografi. Kvinder med PAVM har en øget risiko for, at malformationerne rumperer i forbindelse med graviditet eller fødsel. Langvarige fødsler uden progression betragtes derfor som risikofødsler [37]. Under en graviditet kan der udvikles PAVM, og kvinder bør derfor screenes for PAVM efter gennemgået graviditet [28, 38]. Der er aktuelt ingen evidens for øget risiko for komplikationer af CAVM under graviditet [1]. Derimod er der risiko for blødning fra spinale arteriovenøse malformationer i forbindelse med epidural/spinal anæstesi, hvilket bør overvejes i forbindelse med smertelindrende behandling [38].

FIGUR 3

A. Pulmonal angiografi, der viser en behandlingskrævende pulmonal arteriovenøs malformation markeret med pil. B. Selektiv pulmonal angiografi, der viser en behandlingskrævende pulmonal arteriovenøs malformation. C. Pulmonal angiografi med emboliseret arteriovenøs malformation markeret med pil.



Antikoagulationsbehandling

Patienter med HHT har en øget hyppighed af cerebralt infarkt, såfremt de har ubehandlet PAVM. HHT-patienter bør derfor altid undersøges for PAVM. Endvidere har op mod 11% af patienterne CAVM, og da symptomerne på cerebral blødning kan ligne cerebralt infarkt, bør man nøje undersøge årsager til apopleksi i denne patientgruppe, inden tromboseprofy-lakse iværksættes. Hos patienter med HHT vil der ved iværksættelse af antikoagulations (AK)-behandling næsten altid forekomme øget intensitet og hyppighed af næseblødning og gastrointestinal blødning. Indikationen for AK-behandling bør derfor overvejes nøje. Såfremt der hos en patient med HHT og betydelig epistaxis eller gastrointestinal blødning er indikation for AK-behandling, kan denne gennemføres. Det anbefales dog at holde sig til warfarinbehandling og tilstræbe et *international normalized ratio* (INR)-niveau omkring 2,0. Screening for PAVM og evt. CAVM bør være iværksat, inden patienten sættes i AK-behandling, idet blødning fra disse lokalisationer kan have fatale konsekvenser [1]. Behandling med nonsteroidale antiinflammatoriske præparater vil hos en meget stor del af HHT-patienterne give øget blødningstendens og bør begrænses.

Profylaktisk antibiotisk behandling

På baggrund af risikoen for paradokse embolier og dermed risiko for cerebrale abscesser hos patienter med PAVM, anbefales det at tilbyde profylaktisk antibiotisk behandling til alle, hvor PAVM enten er påvist og ubehandlet, eller hvor status er ukendt [30].

Fra HHT-centeret OUH anbefaler vi som profylakse ved indgreb hos tandlægen: per os amoxicillin som engangsdosis en time før indgrebet.

- Voksne: amoxicillin 3 g.
- Børn over ti år: amoxicillin 3 g og børn under ti år: amoxicillin 1,5 g eller 50 mg/kg. Ved for-glemmelse kan profylaksen gives umiddelbart efter proceduren.

Ved penicillinallergi gives erythromycin:

- Voksne: erythromycin 1,5 g en time før indgrebet og erythromycin 0,5 mg seks timer senere).
- Børn over ti år: erythromycin 1,5 g og børn under ti år: erythromycin 30 mg/kg gives per os en time før indgrebet samt en tredjedel af dosis seks timer efter indgrebet.

Amoxicillin kan erstattes af pivampicillin i ca. 1,4 gange så høj dosis. Erythromycin kan erstattes af clindamycin.

Sportsaktivitet

Patienter med HHT kan deltage i sportsaktiviteter på lige fod med andre. Dog frarådes dykning, idet epistaxis under et dyk vil kunne blive fatalt, hvis udsynet hæmmes af blod på flere meters dybde, endvidere vil hurtig opstigning med dannelse af små nitrogenbobler være mere risikabelt, hvis der er PAVM [39].

Patienten kan deltage i snorkling uden væsentlige problemer, medmindre der er meget hyppige næseblødninger. Har patienten store ubehandlede PAVM kan vandring i højden give øget risiko for symptomgivende hypoxæmi.

KONKLUSION – UDREDNING OG INFORMATION

Patienter bør henvises til undersøgelse for HHT, hvis

1. De er 1. grads slægtninge til patienter med HHT
2. Der påvises typiske telangiektaser (Figur 1 og 2)
3. De har recidiverende epistaxis uden anden kendt årsag
4. Der påvises PAVM (Figur 3)
5. Der diagnosticeres multiple (> 1) CAVM
6. Der diagnosticeres spinal AVM

Ved udredning foretages klinisk øre-næse-hals-undersøgelse. Der foretages anterior rinoskopi, og mundslimhinden vurderes med henblik på forekomst af telangiektaser. Der optages en familieanamnese, en blødningsanamnese og en neurologisk anamnese. I forbindelse med den kliniske undersøgelse foretages første screening for PAVM ved at udspørge om kondition. Såfremt mistanke om HHT opretholdes, tages A-punktur, og der måles iltmætning. Endvidere tages en venøs blodprøve med henblik på bestemmelse af hæmoglobin, erythrocytvolumen fraktion, serumkreatinin, blodtype samt ved behov serumferritin.

Endelig kan der foretages mutationsdiagnostik, som udføres på Afdeling for Biokemi, Farmakologi og Genetik, Odense Universitetshospital. Analysen udføres på 10 ml ethylen-diamin-tetra-acetat (EDTA)-blod. I den forbindelse er det vigtigt at være opmærksom på, at et negativt resultat kun udelukker diagnosen i de familier, hvor der allerede er påvist en mutation. I øvrige familier er HHT en klinisk diagnose. Det anbefales, at børn der er 1. grads slægtninge screenes fra 12-årsalderen uanset symptomatologi. Ved symptomer på HHT kan screeningen iværksættes tidligere efter individuel vurdering.

Familierne kan med fordel henvises til genetisk rådgivning med henblik på information om sygdommens arvegang, gentestning og evt. præsymptomatisk testning.

Alle patienter med HHT bør udredes for PAVM. Her er kontrastekkokardiografi med anvendelse af



FAKTABOKS

Diagnostiske kriterier for hereditær hæmorrhagisk teleangiektasi

1. Recidiverende epistaxis:
spontane, gentagne blødninger
2. Teleangiektasier, talrige, på karakteristiske lokalisationer:
læber, mundhule, fingre, næse
3. Arteriovenøse malformationer i indre organer:
lunger, mave-tarm, lever, hjerne
4. Familiære tilfælde af sygdommen:
en 1.-grads-slægtning med hereditær hæmorrhagisk teleangiektasi

Når tre eller fire kriterier er opfyldt, er diagnosen sikker. Hvis to kriterier er opfyldt, er diagnosen sandsynlig. Hvis kun et kriterium er opfyldt efter grundig udredning, er diagnosen usandsynlig. Kriterierne er vedtaget ved international konsensus i forbindelse med en videnskabelig konference inden for hereditær hæmorrhagisk teleangiektasiforskning afholdt i 1997 [2].

agiteret saltvand en sensitiv procedure. Hos kontrastekpositive patienter følges screeningen op af *multi slice*-computertomografi af lungerne med henblik på at verificere, om tilførende kar til PAVM har en størrelse, der indikerer embolisering.

FREMIDIG FORSKNING

De etablerede behandlingsformer sigter alle mod en symptomatisk behandling. En kurativ behandling er aktuelt ikke tilgængelig og kræver øget viden om, hvilke cellulære mekanismer der forårsager udvikling af telangiektasier og arteriovenøse malformationer. Forskning på dette område foregår mange steder i verden. Forskergruppen på OUH deltager i dette arbejde med en nærmere karakteristik af nasale telangiektasier.

Endvidere forskes på de forskellige centre i at beskrive sygdommens natur og at etablere sufficente sikre screeningsprogrammer. Her bidrager forskergruppen på OUH med epidemiologiske undersøgelser af patienterne især inden for epistaxis og karakteristik af PAVM.

Endelig er mange forskningsprojekter rettet mod at bedre patienternes livskvalitet ved at mindske blødningstendensen. Inden for dette felt arbejder vi ligeledes på OUH med en stadig optimering af epistaxisbehandlingen.

KORRESPONDANCE: Anette Drøhse Kjeldsen, Øre-næse-hals-kirurgisk Afdeling F, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C.

E-mail: anette.kjeldsen@ouh.regionsyddanmark.dk

ANTAGET: 2. marts 2010

FØRST PÅ NETTET: 31. maj 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G et al. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *J Med Genet* 2009, 29. juni (Epub ahead of print).

2. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E et al. Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 2000;91:66-7.
3. Kjeldsen AD, Vase P, Green A. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a population-based study of prevalence and mortality in Danish patients. *J Intern Med* 1999;245:31-9.
4. Brusgaard K, Kjeldsen AD, Poulsen L et al. Mutations in endoglin and in activin receptor-like kinase 1 among Danish patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Clin Genet* 2004;66:556-61.
5. Letteboer TG, Mager JJ, Snijder RJ et al. Genotype-phenotype relationship in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2006;43:371-7.
6. Gallione CJ, Richards JA, Letteboer TG et al. SMAD4 mutations found in unselected HHT patients. *J Med Genet* 2006;43:793-7.
7. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet* 2007;44:702-9.
8. Bossler AD, Richards J, George C et al. Novel mutations in ENG and ACVRL1 identified in a series of 200 individuals undergoing clinical genetic testing for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): correlation of genotype with phenotype. *Hum Mutat* 2006;27:667-75.
9. Prigoda NL, Savas S, Abdalla SA et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: mutation detection, test sensitivity and novel mutations. *J Med Genet* 2006;43:722-8.
10. Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N et al. A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet A* 2006;140:2155-62.
11. Cole SG, Begbie ME, Wallace GM et al. A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet* 2005;42:577-82.
12. Yonenaga Y, Suzuki R, Lan F et al. Repetitive mechanical stress on skin of HHT model mice, induces tortuous blood vessels. *Hematology meeting reports 3 (4)* 8th international HHT scientific conference, Santander 27.-31. maj 2009.
13. Plauchu H, de Chadarevian JP, Bideau A et al. Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. *Am J Med Genet* 1989;32:291-7.
14. Westermann CJ, Rosina AF, De V et al. The prevalence and manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia in the Afro-Caribbean population of the Netherlands Antilles: a family screening. *Am J Med Genet A* 2003;1116A:324-8.
15. Daina E, D'Ovidio F, Sabba C. Introduction: hereditary hemorrhagic telangiectasia as a rare disease. *Curr Pharm Des* 2006;12:1171-2.
16. Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet* 2009;17:860-71.
17. Kjeldsen AD. Epidemiological and clinical aspects of hereditary haemorrhagic telangiectasia, Mb. Osler. Odense Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, 1997.
18. Geithoff UW, Heckmann K, D'Amelio R et al. Health-related quality of life in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136:726-33.
19. Lennox PA, Hitchings AE, Lund VJ et al. The SF-36 health status questionnaire in assessing patients with epistaxis secondary to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol* 2005;19:71-4.
20. Hitchings AE, Lennox PA, Lund VJ et al. The effect of treatment for epistaxis secondary to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol* 2005;19:75-8.
21. Lund VJ, Howard DJ. A treatment algorithm for the management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Rhinol* 1999;13:319-22.
22. Lund VJ, Howard DJ. Closure of the nasal cavities in the treatment of refractory hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Laryngol Otol* 1997;111:30-3.
23. Kjeldsen AD, Oxhøj H, Andersen PE et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and occurrence of neurological symptoms in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). *J Intern Med* 2000;248:255-62.
24. Kjeldsen AD, Møller TR, Brusgaard K et al. Clinical symptoms according to genotype amongst patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Intern Med* 2005;258:349-55.
25. Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:643-61.
26. Post MC, Letteboer TG, Mager JJ et al. A pulmonary right-to-left shunt in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia is associated with an increased prevalence of migraine. *Chest* 2005;128:2485-9.
27. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB et al. Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risks are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax* 2008;63:259-66.
28. Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 1999;54:714-29.
29. Andersen PE, Kjeldsen AD. Clinical and radiological long-term follow-up after embolization of pulmonary arteriovenous malformations. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29:70-4.
30. Shovlin C, Bamford K, Wray D. Post-NICE 2008: Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures for patients with pulmonary arteriovenous malformations (PAVMs) and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br Dent J* 2008;22:205:531-3.

31. Haitjema T, Disch F, Overtoom TT et al. Screening family members of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med* 1995;99:519-24.
32. Willemsse RB, Mager JJ, Westermann CJ et al. Bleeding risk of cerebrovascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Neurosurg* 2000;92:779-84.
33. Kjeldsen AD, Kjeldsen J. Gastrointestinal bleeding in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:415-8.
34. Buscarini E, Danesino C, Plauchu H et al. High prevalence of hepatic focal nodular hyperplasia in subjects with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Ultrasound Med Biol* 2004;30:1089-97.
35. Buscarini E, Danesino C, Olivieri et al. Liver involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia or Rendu-Osler-Weber disease. *Dig Liver Dis* 2005;37:635-45.
36. Buscarini E, Plauchu H, Garcia TG, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: consensus recommendations. *Liver Int* 2006;26:1040-6.
37. Shovlin C, Sodhi V, McCarthy A et al. Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. *BJOG* 2008;115:1108-15.
38. Shovlin CL, Winstock AR, Peters AM et al. Medical complications of pregnancy in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *QJM* 1995;88:879-87.
39. Hsu YL, Wang HC, Yang PC. Desbaric air embolism during diving: an unusual complication of Osler-Weber-Rendu disease. *Br J Sports Med* 2004;38:E6.

Coccygektomi kan være en behandlingsmulighed ved kronisk coccygodyni

Nanett Skjellerup Aarby¹, Anton Mitchell Trollegaard² & Steen Hellberg²

RESUME

Coccygodyni er smerter i og omkring halebenet. Behandlingen er primært konservativ. Nogle patienter har intractable smerter og kan have behov for kirurgisk behandling. Formålet med denne analyse er at undersøge, i hvilket omfang coccygektomi er en relevant behandling af patienter med vedvarende coccygodyni. På MEDLINE fandtes 24 originalstudier, i hvilke man havde inkluderet 702 coccygodynipatienter, der var blevet behandlet operativt. 83% af disse opnåede et gunstigt resultat. I studierne fremhæves coccygektomi som en god behandling til udvalgte patienter med terapisistent coccygodyni.

Smerter i og omkring os coccygis, coccygodyni, blev først beskrevet af *Simpson* i 1859, mens fjernelse af halebenet, coccygektomi, blev beskrevet af *Pickett* i 1758 [1, 2]. Coccygodyni er et smertesyndrom, der består af en trækkende eller lancinerende og persistente smerte i og omkring os coccygis. Smerten forværrer typisk i siddende stilling, ved stillingsskifte, ved defækation, ved samleje og ved anden mekanisk påvirkning af os coccygis udefra og rektalt [3-7]. Kvinder er overrepræsenteret i forhold til mænd i forholdet ca. fem til en [6, 8, 9]. Forskellen på mænd og kvinders bækkenanatomi gør kvinders os coccygis mere prominente [7, 10]. Det er postuleret, at dette er en medvirkende faktor til den skæve kønsfordeling, fordi coccyx dermed er mere udsat ved traumer hos kvinder. Et andet aspekt af den skæve kønsfordeling er, at nogle kvinder udvikler coccygodyni efter vaginal fødsel.

Coccygodyni kan behandles såvel konservativt som kirurgisk. Formålet med denne litteraturgen-

nemgang er at undersøge, i hvilket omfang coccygektomi er en relevant behandling til udvalgte patienter med coccygodyni, hvor konservativ behandling ikke har haft tilstrækkelig effekt.

MATERIALE OG METODER

Effekten af coccygektomi ved kronisk coccygodyni er undersøgt i flere studier. Denne artikel bygger på 34 artikler, heriblandt 24 originalartikler, der er fundet ved søgning på MEDLINE, PubMed og Cochrane på ordene *coccygodynia*, *coccygectomy*, *trauma* og *idiopathic*. Alle fundne artikler er inkluderet. Af disse var to prospektive studier [11, 12], mens 22 var retrospektive studier.

Anatomi

Os coccygis udgør den nederste del af rygsøjlen og består af fire til fem hvirvler, der er adskilt ved rudimentære disci, som hos flertallet vokser helt eller delvist sammen omkring puberteten eller senere [13]. Os coccygis er tilhæftningssted for musculus gluteus maximus, musculus iliococcygeus og de anococcygeale ligamenter. Første halehvirvel har en antydning af tværtappe og ledtappe og er via ligamenter forbundet med os sacrum, som det sent i livet kan fusionere med [5, 8, 13] (**Figur 1**).

Patogenese

Patogenesen bag kronisk coccygodyni er relativt udefineret, men fraktur, pseudoartrose, sublaksation, degenerativ lænderyglidelse, posttraumatisk sakrococcygeal artrose, vaginal fødsel, infektioner og lokale

OVERSIGTSARTIKEL

1) Kirurgisk Afdeling, Holbæk Sygehus, og 2) Ortopædkirurgisk Afdeling, Holbæk Sygehus