

症例報告

遺伝性出血性毛細血管拡張症 1 型に合併した肺動脈性肺高血圧症への初期併用療法の効果

原田 雅子¹⁾, 近藤 恭平¹⁾, 布井 博幸¹⁾, 山田 修²⁾

¹⁾ 宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野

²⁾ 国立循環器病研究センター病理部

The Effect of Upfront Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Type-1: A Girl with a Novel Mutation in the Endoglin Gene

Masako Harada¹⁾, Kyohei Kondo¹⁾, Hiroyuki Nunoi¹⁾, and Osamu Yamada²⁾

¹⁾ Division of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

²⁾ Department of Pathology, National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

Endoglin (*ENG*) and *ACVRL1* are causative genes for hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT); *ENG* causes HHT type 1 and *ALK1* causes HHT type 2. In some cases, HHT is complicated by pulmonary arterial hypertension (PAH). Although there are some reports on PAH in patients with HHT type 2, very few exist for PAH in patients with HHT type 1. Here, we report the case of a 7-year-old girl who was diagnosed of a novel mutation in the *ENG* gene and PAH on the basis of active diagnostic imaging and gene analysis performed because of a family history of HHT. Upon admission, her status was evaluated as WHO functional class 2. A right-heart catheterization test led to the diagnosis of PAH. The mean pulmonary artery pressure, pulmonary vascular resistance, and pulmonary capillary wedge pressure was 50 mmHg, 11.8 WU/m², and 9 mmHg, respectively. Hereditary PAH is generally associated with poor prognosis. Our patient received upfront combination therapy with bosentan, tadalafil, and beraprost, which improved her status to WHO functional class 1 and her mean pulmonary artery pressure to 35 mmHg. Although upfront combination therapy with oral medication was effective in the short to medium term in our case, long-term observation is also necessary.

Keywords: hereditary hemorrhagic telangiectasia, pulmonary arterial hypertension, endoglin, upfront combination therapy, pulmonary arteriovenous malformation

Endoglin (*ENG*) は *ACVRL1* と共に遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) の原因遺伝子であり, それぞれ HHT 1 型, 2 型に分類される. HHT では, 稀であるが肺動脈性肺高血圧症 (PAH) を合併すると報告されている. 多くは HHT 2 型に合併し, HHT 1 型に合併するものはほとんど報告されていない. 今回, HHT の家族歴をもとに施行した遺伝子解析および積極的な画像診断により *ENG* 遺伝子変異および PAH の確定診断に至った 7 歳女児を経験した. 初診時は WHO 機能分類 2 度であったが, 心臓カテーテル検査では平均肺動脈圧 50 mmHg, 肺血管抵抗 11.8 WU/m², 肺動脈楔入圧 9 mmHg であり PAH の所見であった. 一般に遺伝性 PAH は予後不良とされ, ボセンタン, タダラフィル, ベラプロストによる初期併用療法を行ったところ, WHO 機能分類は 1 度に改善し, 平均肺動脈圧も 35 mmHg と改善した. 本症例では経口薬による初期併用療法が短期から中期的には有効であったが, 今後も長期的な観察が必要と考えられる.

2016 年 10 月 18 日受付, 2017 年 3 月 23 日受理

著者連絡先: 〒889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200 宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座小児科学分野 原田雅子

doi: 10.9794/jspccs.33.221

はじめに

遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT) は Osler-Rendu-Weber 病としても知られ、鼻出血、末梢血管拡張、肺・肝・脳の血管奇形で特徴づけられる常染色体優性遺伝疾患である。5,000 人に 1 例程度の発症頻度であり、血管奇形は小さな皮膚や粘膜の毛細血管拡張や脳、肝、肺の動静脈瘻 (AVM) である¹⁾。HHT は 1 型、2 型に分類されており、それぞれ *ENG*, *ACVRL1* (それぞれ Endoglin 蛋白, ALK1 蛋白をコード) が責任遺伝子として同定されている。肺高血圧症 (PH) は HHT の重要な合併症として報告されており、肝動静脈瘻による高拍出性心不全の結果引き起こされる後毛細血管性 (postcapillary) PH が多く、HHT に合併した前毛細血管性 (precapillary) PH である肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は少ないとする報告もある²⁾。また、PAH は重症であることが多く、HHT に合併した PAH として報告されているが³⁾、HHT 2 型での報告がほとんどで、HHT 1 型では稀である⁴⁾。本報告では、新規 *ENG* 変異を認めた HHT 1 型に合併した稀な PAH 小児例において、ボセンタン、タダラフィル、ペラプロストによる初期併用療法を行い、症状ならびに検査所見の改善を認めたので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：7 歳，女児

主訴：胸部 CT での肺動脈拡張と肺動静脈瘻（胸部

CT 検査異常）

既往歴：鼻出血あり，失神歴なし

家族歴：父親に HHT 1 型 (PH なし)，父方祖父に HHT (遺伝子診断なし，死亡) の診断あり (Fig. 1)。

現病歴：生来健康であり，遊園地や遠足でも同世代と同様に走り回ることができていた。父親が肺動静脈瘻を合併した HHT と診断されたことから 6 歳時 (小学校入学時) にスクリーニングのため，胸部造影 CT が施行された (Fig. 2)。肺動静脈瘻と肺動脈拡張が認められ，肺高血圧症が疑われたことから当科を紹介受診した。

現症：身長 124.1 cm，体重 21.0 kg，体温 36.3°C，血圧 93/60 mmHg，脈拍 97 bpm，呼吸数 24/min，SpO₂ 97% (立位，大気下) 97% (臥位，大気下)。

身体所見では，舌にわずかな毛細血管拡張あり，肺野に雑音は認めなかったが，心音で II 音の亢進を認めた。腹部は平坦，軟で圧痛なく，四肢にばち状指は認めなかった。また，成長発達は問題なく，神経学的異常所見も認めなかった。

検査所見：血算，生化学，凝固に異常は認めず，BNP は 39.9 pg/mL と軽度高値であった。血液ガス分析正常，HIV，肝炎ウイルス抗体価の上昇なく，甲状腺機能亢進症や自己免疫性疾患を示唆する所見も認めなかった。呼吸機能検査では，軽度の拡散能低下を認めた (%DLCO 7.51 mL/min/mmHg，予測率の 58.1%)。心電図は正常洞調律で右軸偏位，右側胸部誘導での陽性 T 波を認め，PH として矛盾しない所見であった。その後，学校心臓検診でも同様に心電図異常 (右室肥大) の指摘あり。6 分間歩行試験は 435 m

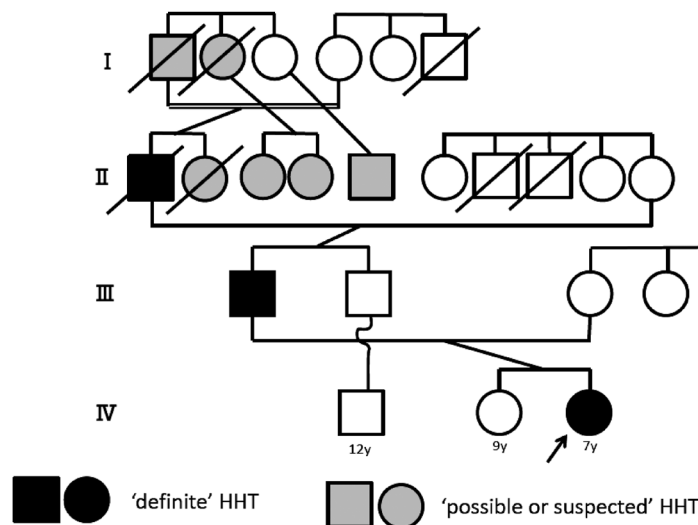


Fig. 1 Family pedigree

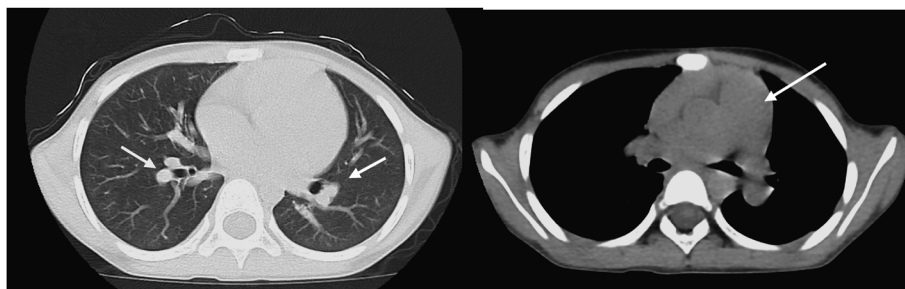


Fig. 2 Non-contrast computed tomography (CT) scan of the patient's chest at the time of screening for pulmonary arteriovenous fistula

The CT scan showed pulmonary artery dilation (arrows) and fistulas (arrows).

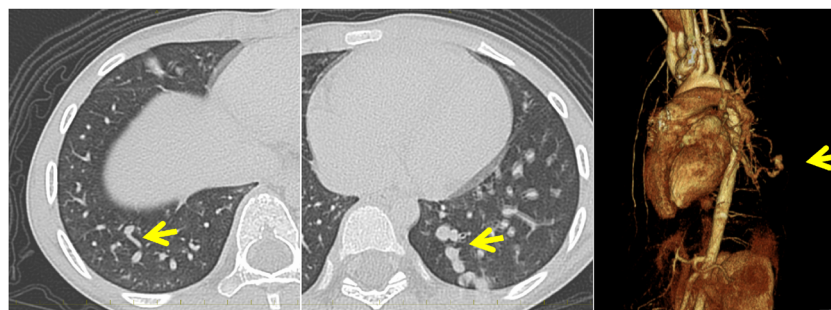


Fig. 3 Contrast-enhanced computed tomography scan

Two pulmonary arteriovenous fistulae (arrows) were confirmed (4mm in the right S9 and 8mm in the left S10).



Fig. 4 Contrast-enhanced computed tomography scan of the abdomen (A) and head (B)

A hepatic arteriovenous small fistula (arrows: left hepatic vein to portal vein) and cerebral arteriovenous fistulae (arrows), 6mm in diameter, in the anterior parietal artery to cortical vein (arrows) were observed.

(予測値 540m) とやや短く，歩行時の SpO_2 低下も 91% と軽度であった。

画像所見：心エコー図では心形態・機能に肺血圧上昇の原因となる異常はなく，左室機能は保たれていた。右室，肺動脈の著明な拡張を認め，心室中隔は平坦化しており，PH に矛盾しない所見であった。肺血流シンチグラフィでは換気血流ミスマッチは認めなかった。胸部造影 CT では既知の肺動静脈瘻を認め (Fig. 3)，頭部造影 CT では脳動静脈瘻，腹部造影 CT では肝動静脈瘻を認めた (Fig. 4)。右心カテーテル検

査 (Fig. 5) では，平均肺動脈圧 (mPAP) 50mmHg (62/40mmHg)，肺動脈楔入圧 (PCWP) 9mmHg，肺血管抵抗 11.8 WU/m²，心係数 (CI) 3.45L/min/m² であり，後毛細血管性 PH ではなく，前毛細血管性 PH の所見であった。肺動脈造影にて既知の肺動静脈瘻が描出され，末梢肺動脈は枯れ枝状を呈していた。**経過：**鼻出血歴，家族歴，肺・肝・脳の動静脈奇形より，Curacao の診断基準¹⁾ を満たし，HHT と診断した。また，6 分間歩行試験の結果より HHT に合併した WHO 機能分類 2 度の PAH と判断し，遺伝性

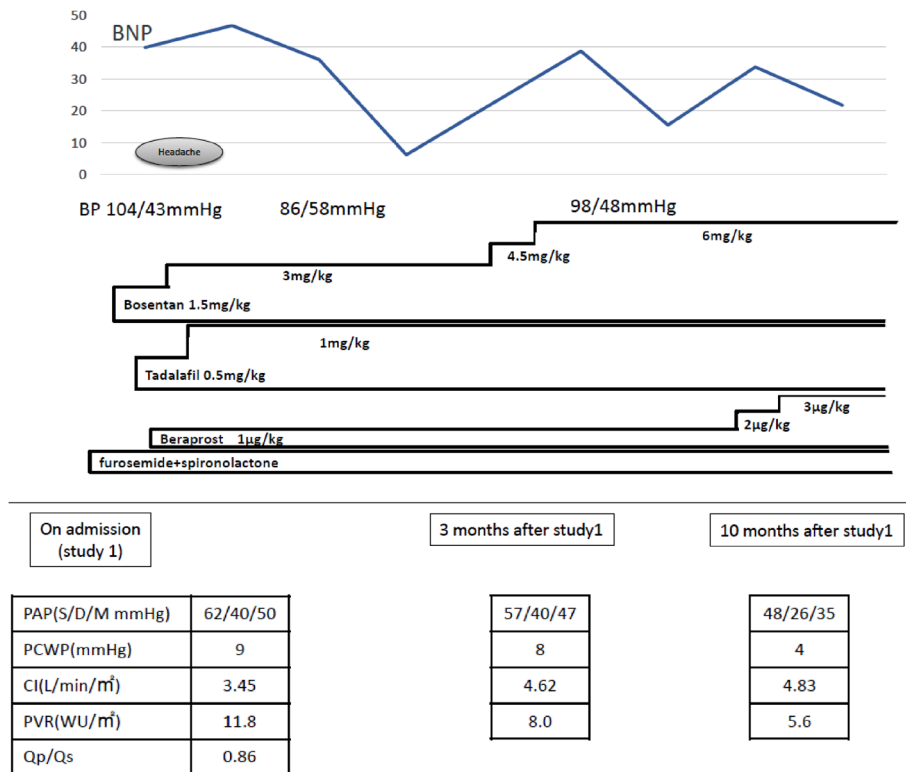


Fig. 5 Clinical course

Study 1: Upon hospital admission on room air. Study 2: 3 months after triple-combination therapy on room air. Study 3: 10 months after triple-combination therapy on room air.

PAP, pulmonary arterial pressure; S, systolic; D, diastolic; M, mean; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; CI, cardiac index; PVR, pulmonary vascular resistance

PAHであることから予後不良の可能性が示唆され、速やかに薬物療法を開始することとした。利尿剤、ボセンタン、タダラフィル、ベラプロストを順次導入した (Fig. 5)。ボセンタンは1.5 mg/kg (分2 朝夕食後) より開始し、血圧低下・肝機能障害の出現がないことを確認しながら3 mg/kg まで増量した。タダラフィルは0.5 mg/kg (分1 朝食後) より開始し、数日後に軽い頭痛の出現を認めアセトアミノフェン内服を2回要したが、その後は鎮痛薬なしで症状の訴えはなく1 mg/kg (分1) まで増量した。プロスタサイクリン (PGI₂) は動静脈瘻の出血や鼻出血のリスクが懸念されたため、静注薬ではなく内服のベラプロストを1 µg/kg (分3) で開始した。ベラプロストは増量せずにボセンタンとタダラフィルを優先して増量し、治療開始3か月後には6分歩行試験は501 m まで改善した。またこの頃に本人より「以前より動くのが楽になった」との発言あり、治療開始前には息切れや運動耐用能低下が存在したと推測され、WHO 機能分類1度まで改善したと考えられた。同時期の右心カテーテル検査では mPAP は50 から47 mmHg と改善に乏し

く、ハイリスク患者であることも踏まえ、エポプロステノール静注導入も念頭に置き、まずはボセンタンを小児心不全薬物治療ガイドライン (平成27年改訂版日本小児循環器学会) を参考に6 mg/kg (分2) まで増量した。治療開始10か月後の右心カテーテル検査では mPAP は35 mmHg まで改善し、出血症状の頻度は不変であったため、ベラプロストは3 µg/kg (分3) まで増量した。3か月後、10か月後の右心カテーテル検査では経時的に mPAP, CI, PVR はいずれも改善を示していた (Fig. 5)。6分間歩行試験時の SpO₂ 低下は治療前後で不変であった。経過中に国立循環器病研究センターにて遺伝子解析が施行され、父親と同変異である ENG の intron7 の新規変異 (c.992-1G>A) が同定され (Fig. 6), HHT 1型と診断した。

考 察

新規の ENG 遺伝子変異を伴う HHT 1型に合併した PAH の1女児例を報告した。TGF-β受容体構成遺伝子には、BMPR2, ACVRL1, ENG 等が属して

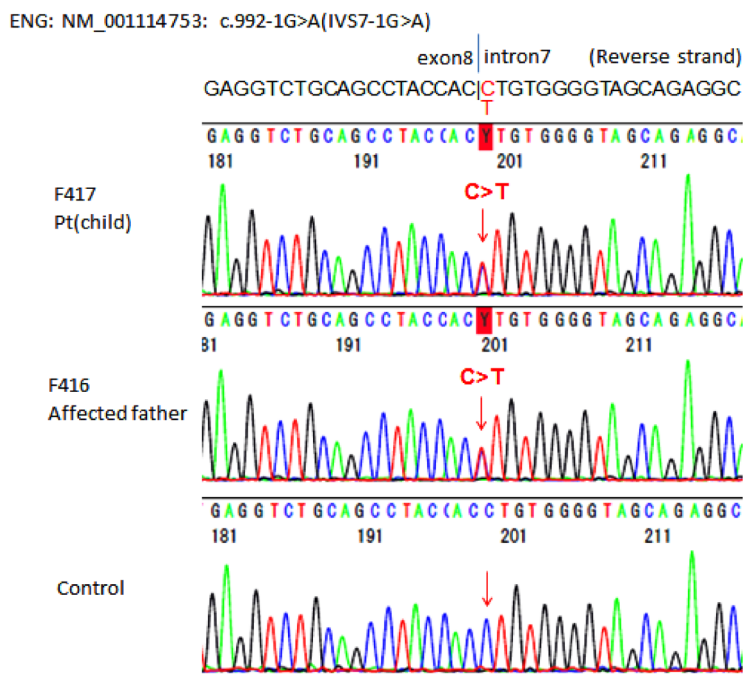


Fig. 6 Clinical sequencing of the *ENG* gene from the peripheral blood of our patient and her father
A novel mutation (c.992-1G>A) was noted in intron 7 of the gene.

おり、遺伝性 PAH や HHT の発症に深く関与している。具体的には *BMPT2* の変異は遺伝性 PAH の主病因であり、特発性 PAH 患者の 26% で同定される⁵⁾。 *ACVRL* や *ENG* の変異を持つ PH も HHT に合併した PAH として遺伝性 PAH に分類されている。 *ACVRL* や *ENG* はそれぞれ ALK1 蛋白と Endoglin 蛋白をコードしており、これらの蛋白は主に細胞膜において 1 型、2 型レセプターを介して作用する。 ALK1 蛋白は核内 Smad1/5/8 をリン酸化させ Smad4 を介し血管新生、内皮細胞増殖や分化の調節、細胞外基質の沈着を促進させる。一方、Endoglin 蛋白は Smad2/3 をリン酸化させることで Smad4 を調節するが主に血管新生抑制方向に働く。しかしながらこれらは単純に、ALK1 蛋白が血管新生促進、Endoglin 蛋白が血管新生抑制といったような働きをするわけではなく、ALK1 蛋白、Endoglin 蛋白共に TGF- β 経路で様々なリガンドに促進・抑制といった調節役を担っている。つまりこれらは総じて血管新生、内皮細胞増殖や分化の調節の調節に対しバランスを取っていると推察されているが詳細は判明していない。仮説ではあるが、*ACVRL* や *ENG* の変異により機能蛋白合成が阻害され、血管形成系の調節に異常をきたし、HHT における血管奇形および PAH 発症に関与すると考えられる⁶⁻⁹⁾。

HHT に合併した PAH のほとんどは HHT 2 型での

発症であり、HHT 1 型での報告はこれまでわずか 7 例のみである (Table 1)¹⁰⁾。本症例とあわせた 8 症例において *ENG* 遺伝子変異部位には一定の関連性を認めなかった。本症例では PAH に加えて脳動静脈瘻、肺動静脈瘻および肝動静脈瘻を合併していた。一方、父親は肺動静脈瘻のみ合併しており、同じ遺伝子変異であっても表現型は異なっていた。HHT では *ENG*、*ACVRL* 遺伝子変異に対する表現型の多様性が報告されている。Hotspot は存在せず、すべての exon での変異が報告されており、ハプロ不全による遺伝子変異が HHT の病因であることが知られている¹¹⁾。また 8 症例のいずれも診断時の mPAP は 40 mmHg 以上であり、うち 4 例が小児期に PAH を発症していた。 *ACVRL* 変異をもつ (HHT 2 型に合併した) PAH 患者では、診断時期が若年であるほど予後不良であるとされ、*ACVRL* 変異のない PAH 患者と比較して進行が早く、肺血管拡張薬に対する反応性も不良である⁴⁾。しかし HHT 1 型に合併した PAH についての報告はほとんどなく、彼らの予後については不明である。この 8 症例においては、平均 5.7 年の観察期間では死亡例は認めていない。しかし HHT 1 型では PH 自体の発症リスクは低いもののいったん発症すると予後不良と報告されているものもあり、本症例でも今後注意深い管理観察が必要と考える^{3, 6, 10)}。

近親者に HHT 患者をもつ小児に対する HHT 診断

Table 1 Cases of pulmonary arterial hypertension associated with HHT type 1

References	Age (year)/sex	mPAP (mmHg)	Treatment	Follow up Period/outcome	Location	Mutation category	Nucleotide change
4)	57/male	48	Bosentan Sildenafil	5 years/alive	Exon5	Frameshift	c.682_686delTCGGC
4)	59/female	41	—	5 years/alive	Exon10	Frameshift	c.1334delT
6)	34/female	46	Epoprostenol	unknown/alive	Exon11	Frameshift	c.1410delG
17)	1 month/male	45	—	9 years/alive	Exon12	Branch site	c.1742-22T>C
7)	3 month/male	45	Bosentan Calcium blocker	10 years/alive			
18)	18/female	41	Vardenafil	unknown/alive	Exon14	Frameshift	c.1804delA
18)	8/male	53	Vardenafil Calcium blocker	unknown/alive	Exon8	Missense	c.788T>A
Our patient	7/female	50	Bosentan Tadalafil Beraprost	1 year/alive	Intron7	Splice site	c.992-1G>A

のためのスクリーニングについては確立していない。HHT と診断された家系では病理性変異が遺伝した場合の浸透率は 95% 以上であり、ほぼ全例 40 歳までに何らかの症状出現が懸念される。診断については遺伝子診断よりも臨床診断、特に肺動静脈瘻をスクリーニングすることが推奨されているが¹²⁾、HHT の多くの症状は年齢とともに明らかになってくるものが多く、小児では診断が難しい場合が多い上に画像診断時の鎮静や放射線被曝も課題である。HHT に合併する PAH についても、早期診断が理想である。HHT に合併する PAH の頻度は 1% 未満といわれ、正確な頻度は不明である¹³⁾。HHT 患者における心エコーによる PH スクリーニングについて検討した報告によると、44 名中 9 名 (20%) にエコー上の三尖弁逆流血流速度上昇を認め、うち 3 名 (7%) が PAH であったと推測されるが¹⁴⁾、111 名の HHT 患者の表現型を調査した報告では PAH は存在しなかった⁹⁾。本症例のように家族歴が判明次第、動静脈瘻のスクリーニングを行うことは重要であるが、非侵襲的に行えるため、心エコーによる PH のスクリーニングも今後検討が必要である。そのためには HHT と診断された患者に対する十分な疾患説明、遺伝カウンセリングを行い、HHT で出現する症状や家族スクリーニングの必要性について発端者を含めた家族に繰り返し説明することが小児期での肺動静脈瘻および PAH の早期診断、早期介入につながると考えられる。

治療に関してはエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA)、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (PDE5I)、ベラプロストを併用して行った。近年 PH 治療薬は PAH 患者の QOL と生存率を著明に改善している。HHT に合併した PAH 患者に対する効果は、症例数が限られていることもあり報告は少ない。ERA、

PDE5I、PGI2 による単剤療法や二剤の併用療法が HHT に合併した PAH に効果を示したとする症例報告は散見されるが、この三剤を併用した報告はこれまでにはない^{15,16)}。出血の合併症により、経口抗凝固薬のルーチンの使用は推奨されていない³⁾。また、HHT に合併した PAH では血管反応性に乏しいことからカルシウム阻害薬も無効であると推測されている²⁾。PGI2 は出血の合併症が懸念されるが、HHT 1 型、2 型において PGI2 静注や吸入を行った症例報告のうち HHT 1 型で出血をきたしたとする報告は見られない。遺伝性 PAH はハイリスクであることから、常に静注エポプロステノール導入を念頭に置く必要がある一方、出血に注意しながら慎重に投与することが望まれる。我々は本症例においても予後不良の可能性を考慮し、ERA と PDE5I に加え、ベラプロストを出血の合併症に注意しながら併用し ERA と PDE5I の増量を優先して治療した。幸い臨床症状の改善および mPAP は 50 から 35 mmHg へ、PCWP は 9 から 4 mmHg へ、PVR は 11.8 から 5.6 WU/m² へ、CI は 3.45 から 4.83 L/min/m² へとデータの改善も得られた。WHO 機能分類 1 度の現時点においては本人家族の病識と出血リスクを総合的に判断し、定期的な心臓カテーテル検査を計画し、検査結果が悪化する際にはその他の PGI2 製剤 (静注薬、皮下注薬、吸入薬、経口 IP 受容体選択的作動薬等) への変更も今後検討する必要があると考える。

本症例の肺動静脈瘻のうち 1 つ (S10) は、直径 8 mm、流入動脈は 4 mm であった。異常血管の直径が 20~30 mm 以上あるいは流入動脈径が 3 mm 以上の肺動静脈瘻は 30~40% に奇異性脳梗塞や脳腫瘍、低酸素血症を生じると報告されており塞栓術治療が望まれる。一方で、肺高血圧を合併した肺動静脈瘻にお

いては塞栓術によって肺血管床が減少するため肺動脈圧上昇が危惧されるが、肺動脈瘻へのコイル塞栓術前後で肺動脈圧の上昇は見られないことが報告されている^{3, 19)}。これは塞栓術後に心拍出量が低下すること、SpO₂が上昇することで肺血管収縮が減少することによると考えられる。ただし、重症 PH 患者で塞栓術後に肺動脈の致命的破裂や肺動脈上昇の報告も見られる³⁾。よって、我々はできる限り PH を改善させた上で肺動脈瘻への介入時期を検討することとしている。

結 語

ENG 変異をもつ HHT 1 型に合併した PAH に対し、経口肺血管拡張薬による初期併用療法を行った初めての報告である。HHT のスクリーニングにより早期に PH の診断に至り、初期併用療法で短期から中期的な効果を認めたが、今後も長期的な観察および症例の蓄積による検討が必要である。

利益相反

本論文について開示すべき利益相反 (COI) はない。

引用文献

- 1) Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al: International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011; **48**: 73–87
- 2) Faughnan ME, Granton JT, Young LH: The pulmonary vascular complications of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Respir J* 2009; **33**: 1186–1194
- 3) Vorselaars VM, Velthuis S, Snijder RJ, et al: Pulmonary hypertension in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *World J Cardiol* 2015; **7**: 230–237
- 4) Harrison RE, Flanagan JA, Sankelo M, et al: Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2003; **40**: 865–871
- 5) Rosenzweig EB, Widlitz AC, Barst RJ: Pulmonary arterial hypertension in children. *Pediatr Pulmonol* 2004; **38**: 2–22
- 6) Chaouat A, Coulet F, Favre C, et al: Endoglin germline mutation in a patient with hereditary haemorrhagic telangiectasia and dexfenfluramine associated pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2004; **59**: 446–448
- 7) Mache CJ, Gamillscheg A, Popper HH, et al: Early-life pulmonary arterial hypertension with subsequent development of diffuse pulmonary arteriovenous malformations in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Thorax* 2008; **63**: 85–86
- 8) Shovlin CL: Hereditary haemorrhagic telangiectasia: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* 2010; **24**: 203–219
- 9) Fan R, Penny D, Fan Y: Genetics and its associated pathways of pulmonary arterial hypertension. *Int J Respir Pulm Med* 2015; **2**: 4
- 10) Machado RD, Southgate L, Eichstaedt CA, et al: Pulmonary arterial hypertension: A current perspective on established and emerging molecular genetic defects. *Hum Mutat* 2015; **36**: 1113–1127
- 11) McDonald J, Wooderchak-Donahue W, VanSant Webb C, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: Genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Genet* 2015; **6**: 1
- 12) Olivieri C, Lanzarini L, Pagella F, et al: Echocardiographic screening discloses increased values of pulmonary artery systolic pressure in 9 of 68 unselected patients affected with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Genet Med* 2006; **8**: 183–190
- 13) Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Markewitz B, et al: Genotype-phenotype correlation in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Mutations and manifestations. *Am J Med Genet A* 2006; **140**: 463–470
- 14) Geisthoff UW, Nguyen HL, Röth A, et al: How to manage patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Br J Haematol* 2015; **171**: 443–452
- 15) Chang SA, Jang SY, Ki CS, et al: Successful bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension associated with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Heart Vessels* 2011; **26**: 231–234
- 16) Bonderman D, Nowotny R, Skoro-Sajer N, et al: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension associated with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur J Clin Invest* 2006; **36** Suppl 3: 71–72
- 17) Harrison RE, Berger R, Haworth SG, et al: Transforming growth factor-beta receptor mutations and pulmonary arterial hypertension in childhood. *Circulation* 2005; **111**: 435–441
- 18) Chen YJ, Yang QH, Liu D, et al: Clinical and genetic characteristics of Chinese patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia-associated pulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest* 2013; **43**: 1016–1024
- 19) Shovlin CL, Tighe HC, Davies RJ, et al: Embolization of pulmonary arteriovenous malformation: No consistent effect on pulmonary artery pressure. *Eur Respir J* 2008; **32**: 162–169