

HHTにおける血管異常と脳脊髄病変

Pathogenesis of vascular lesions in Hemorrhagic Hereditary Telangiectasia and its cerebrospinal manifestation

秋山武紀

Takenori Akiyama

慶應義塾大学医学部 脳神経外科

Department of Neurosurgery, Keio University

Key word: HHT, AVM, angiogenesis, polymicrogyria, guideline

はじめに

遺伝性出血性毛細血管拡張症(Hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT)は全身の血管系に vascular dysplasia を生じる常染色体優性遺伝疾患であり、発生率は約 5000~8000 人に 1 人と言われる¹。舌、口唇、手指、鼻粘膜、消化管などの皮膚粘膜の毛細血管拡張 (telangiectasia)および、肺、脳、脳など臓器の血管奇形を特徴とする。

遺伝学と疾患概念

- 関連する遺伝子と遺伝形式

HHT 患者の 90%以上に endoglin をコードする ENG (HHT1)²または ALK1 をコードする ACVRL1 (HHT2)³の変異を認める。2%程度と少ないが、若年性ポリポーシスを併存する SMAD4⁴の変異も知られている。遺伝した場合の浸透率(発症率)は95%(軽微な鼻出血含む)である。

発症機構は、一对の相同染色体のうち一方の遺伝子の不活性化で遺伝子産物(タンパク質、RNA)の量的不足が生じることで表現型の変異が起こる haploinsufficiency (ハプロ不全)である、とされてきた。近年の研究結果に伴う発症機構についての知見は後述する。

- HHT と TGF- β /BMP 系

ENG, ACVRL1, SMAD4 は内皮細胞に発現されるタンパクをコードし、いずれも TGF- β 系を構成する。TGF- β 系は血管内皮細胞や血管平滑筋細胞の増殖・分化を制御し、適切な血管新生を促す。内皮細胞表面に存在する TGF- β の I 型受容体である ALK-1 が II 型受容体によりリン酸化され、その補助受容体で III 型受容体である endoglin と複合体 (ALK-1-ENG 複合体受容体)を形成する。I 型および II 型受容体の ligand は BMP9(Bone morphogenetic protein)あるいは BMP10 である⁵。これら BMP/TGF- β スーパーファミリーの ligand によるシグナルを受け、ALK-1-ENG 受容体は活性化され、Smad1, Smad5, Smad8 をリン酸化、Smad1/5/8-Smad4 の結合体が形成され、核内移行、遺伝子発現を制御する(図1)⁶。

HHT の病態は、TGF- β 経路、すなわち上述した ALK-1-ENG 受容体活性化、それによる Smad1/5/8 シグナルの系が抑制されることが trigger となり、発症すると考えられる⁷。

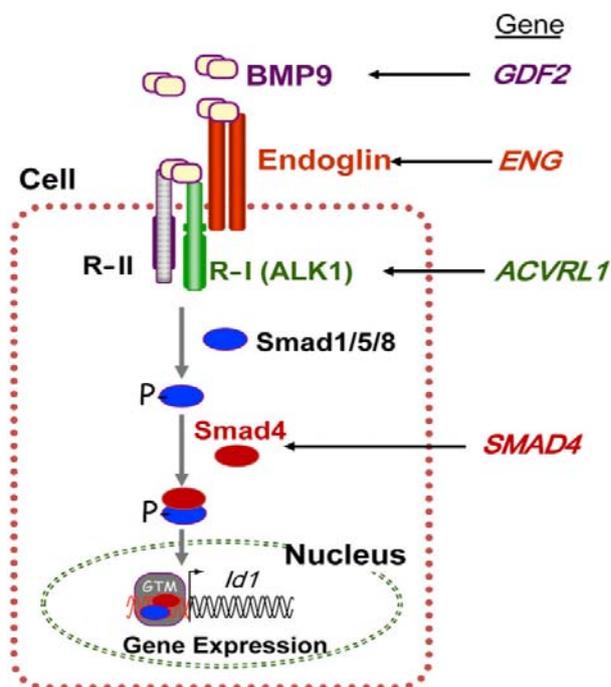


図1 Am J Hum Genet. 2013;93(3):530-537より

● HHT の AVM 形成の仕組み・研究モデル

ヒト HHT では、最も初期の皮膚血管の所見として post capillary venule の拡張を認める。その後、毛細血管を介して拡張した細動脈と連絡がおき、サイズが増大すると毛細血管は消失し、動静脈シャントを形成する。さらにシャント接合部の細静脈は拡張が認められる⁸。

こういったヒトで観察される所見と類似の現象は、動物実験でも再現される。ENG, ALK-1 の完全 (homozygous) ノックアウトマウスは発生の過程で死亡するが、ヘテロ接合体 (heterozygous) マウスでは成長が可能であり、ヒトの HHT 類似の毛細血管拡張を呈する。このため、ENG または ALK-1 のヘテロ欠損マウスを使う手法により、HHT の血管異常の形成の仕組みが研究されてきた。Satomi らは ENG の heterozygous マウスにおいて細動脈の収縮の減少と、有意な拡張傾向、内皮細胞の核の円形化および配列の乱れ、さらに AV シャントやナイダス構造の出現を報告した。これらは ENG の欠損により生じる内皮細胞の機能不全とそれに伴う血管拡張、shear stress の低下、乱流の発生を示唆し、AV シャントの発生から AVM を生じる機構として推測している⁹。

近年では、遺伝子を発達のある段階のみ不活化、または内皮細胞や平滑筋など特定の細胞のみで発現させる conditional knockout マウスを用いて、明瞭かつ再現性のある AVM 形成が可能となり、研究対象となっている。2010 年には内皮細胞の ENG の conditional knockout によりマウスの網膜での AVM 形成が確認された¹⁰。AVM 形成には Pro-angiogenic signal が必要であることが確認され、developmental, trauma, inflammation などが血管 remodeling の trigger と考えられた。また、内皮細胞における ENG,

ALK-1 欠損は AVM 形成に寄与をするが、vSMCs, pericyte, macrophage における欠損ではその効果は認めなかった。

こういった conditional knockout の実験においては、HHT による AVM 形成は ENG, ALK-1 の homozygous 欠損を必要とする。ヒト HHT において ENG, ALK-1 は heterozygous 欠損であることから、表現型の完成には局所的な LOH、somatic second hit(somatic mutation)が局所的に残りの allele に起きていることを示唆する。

外傷性刺激で AVM が形成される場合、3 つの相からなることが報告されている。形成期では angiogenic reaction がはっきりとし、AV シャントが形成される。成熟期に血管が AV シャントに接合し、静脈と動脈の拡張及び、毛細血管の消退が認められる。維持期では小血管が消退していくが、全体的な AV シャントの構造そのものは著変ない (図 2) ¹¹。

炎症により一過性に内皮細胞の endoglin が脱落することが報告されており、これも AVM 形成の trigger となりえる。炎症状態では TNF- α などが放出されるが、これは内皮細胞の ENG の発現を down regulate する ¹²。HHT1 の患者のベースラインの ENG の発現量は 50%程度という報告があり ¹³、これがハプロ不全による発症を示唆する説の根拠となっているが、炎症などによる endoglin の分解により、局所的に血管の恒常性が保てなくなるという考えも可能である。

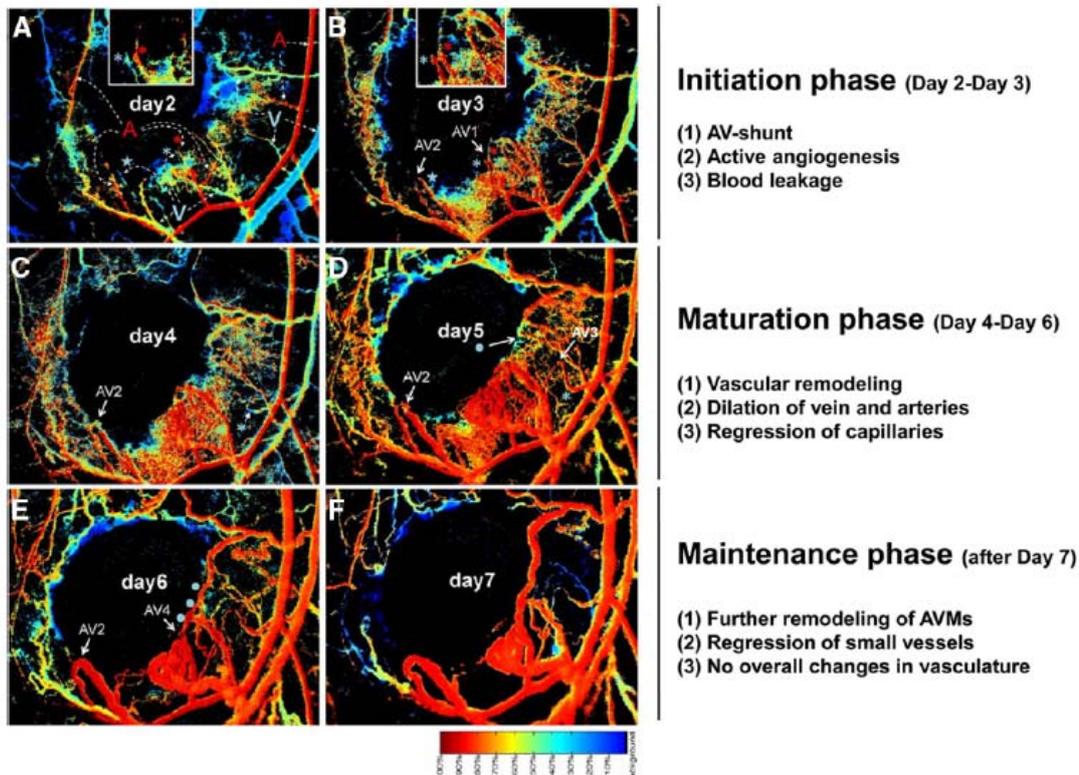


図 2 Biophys Chem. 2013;257(5):2432-2437.

以上の結果より、①ENG, ALK-1 の heterozygous 欠損の状態に、②somatic mutation ないし脱落が起き、局所での endoglin または ALK-1 が喪失した状態となる。これに③angiogenesis trigger(外傷、炎症、創、developmental angiogenesis) が加わり dysplastic な血管増生、血管拡張を生じる。いったん

拡張した血管で血流が増えると、positive feedback loop が起こり、さらに内皮の増生と血管拡張が進行する (図 3) ¹⁴ というのが、実験レベルから推測される HHT における AVM 発生の機序である。

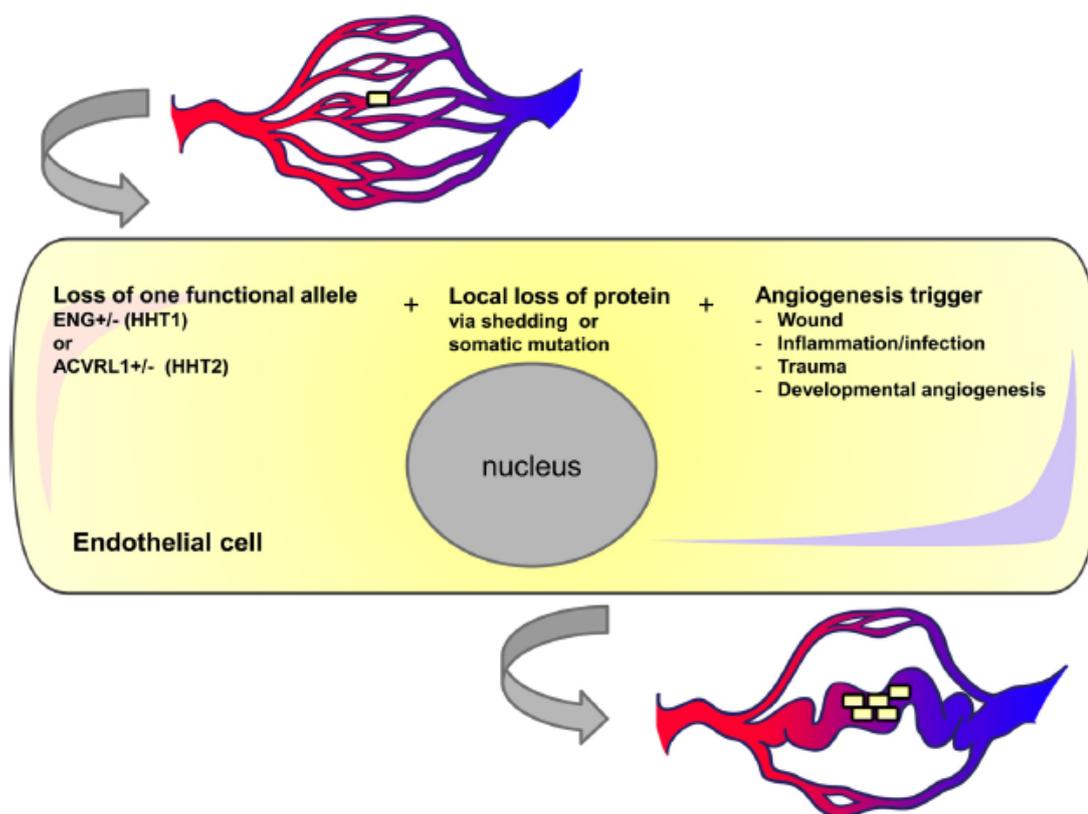


図3 Front Genet. 2015;5(FEB):1-12.

● HHT と VEGF

HHT の病態発現には TGF- β /BMP 系のみならず、angiogenic imbalance の関与も強く示唆され⁵、様々な臨床データ、基礎実験データが報告されている。

HHT 患者群では血漿 VEGF および TGF- β 1 濃度の上昇が認められ、血漿 VEGF 濃度は臨床症状との関連性を認めた¹⁵。VEGF 過剰刺激を行った endoglin heterozygous (Eng+/-) マウスの脳血管では、wild type とほぼ同程度に血管新生が促進したが、wild type に比べ異常血管(enlargement, clustering, twist, or spirals)の形成される頻度が有意に高く、Flk-1 (VEGF receptor)および TGF- β receptor 1 (T β R-1) の発現は有意に低かった。VEGF の過剰発現を起こす虚血、炎症、創傷治癒などにより、HHT においては後天的に異常血管が増生することが示唆¹⁶された。HHT2 モデルで VEGF の中和により AVM の形成が予防されたという報告もある¹⁷。

Sprouting angiogenesis において、膜 VEGFR1(mVEGFR1)は stalk cell に発現、Notch/Dll4 signaling を介して VEGFR2 シグナルを抑制、tip cell の形成を制御、stalk cell を維持している。また、水溶性 VEGFR1(sVEGFR1)により、血管内では VEGF gradient が形成され、適切な sprout や migration を誘導している。ALK1 のハプロ不全は m および sVEGFR1 の発現低下と関連し、血中遊離 VEGF-A を増加させ、内皮細胞の VEGF 感受性を増加、VEGFR2 を活性化する。活性化された VEGFR2 シグナル

は sprout を急角度で発生させ、他の構造物に近づかせ、未熟な状況での interaction と過剰な angiogenesis を誘発し、血管形成の異常を誘発しうる (図 4) ¹⁸。

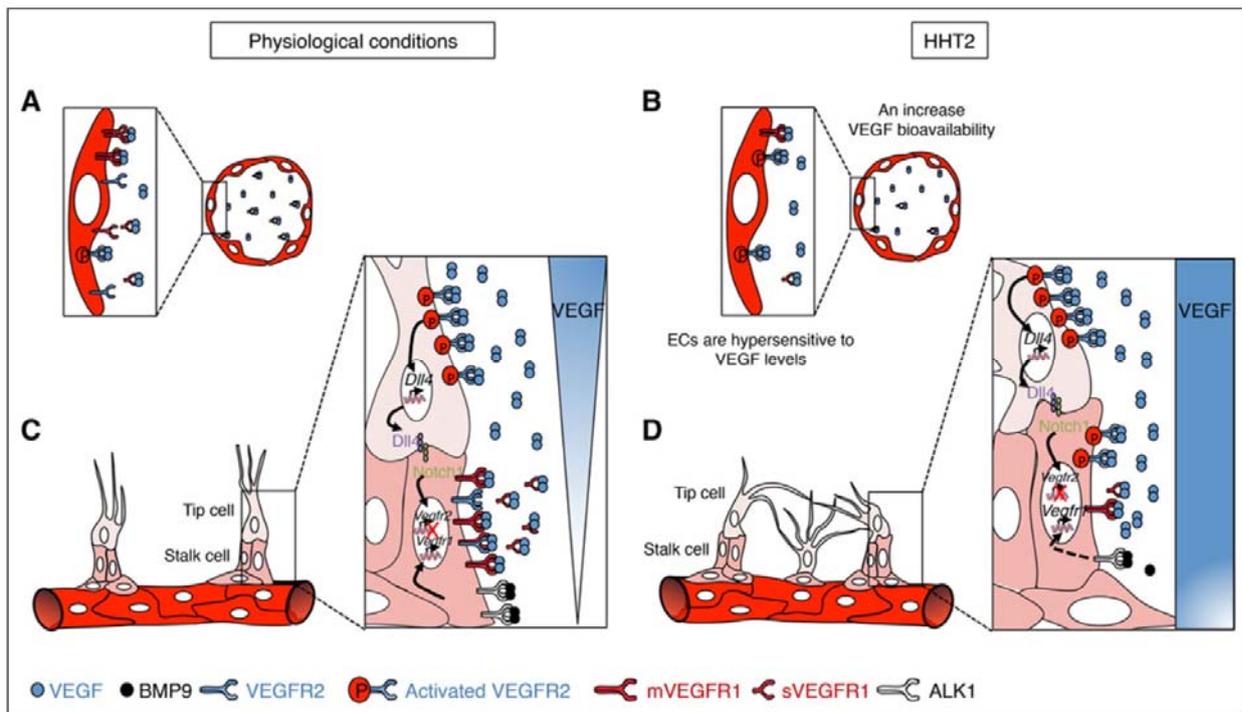


図 4 Circulation. 2018;138(23):2698-2712.

HHT の臨床所見・診断基準

診断基準として Curaso’s criteria¹⁹が用いられている。

1. Epistaxis: spontaneous, recurrent nose bleeds
2. Telangiectasia: multiple, at characteristic sites (lips, oral cavity, fingers, nose)
3. Visceral lesions such as gastrointestinal telangiectasia (with or without bleeding), pulmonary arteriovenous malformation (AVM), hepatic AVM, cerebral AVMs, spinal AVM
4. Familial history

これらのうち 3 項目以上を満たせば definite、 2 項目で probable である

鼻出血は HHT で最も多い症状であり、100%に近い頻度で認められる。平均発症年齢は約 12 歳で、10 歳までに頻回の鼻出血を認めるのは 3 割ほど、8~9 割は 20 歳までに認めるという。毛細血管拡張は口唇、舌、口腔粘膜、手指先端に認めることが多く、3 割が 20 歳以前に、7 割が 40 歳以前に発生する。臓器血管奇形の発生頻度は、脳動静脈奇形(BAVM):10-20%、肺動静脈瘻(PAVF): 30-50%、肝臓血管奇形(hepatic AVM):50-70%、消化管:80%、脊髄動静脈奇形:1%程度と言われている ²⁰。

HHT1 では BAVM(約 10%)、PAVF(50~60%)の発生率が高く、HHT2 では hepatic AVM の発生率が高いことが知られている。HHT の中枢神経症状の 2/3 は PAVF を要因とする奇異性脳塞栓症であり、

PAVF のスクリーニング、管理は脳神経外科医、脳血管内治療医にとっては重要なテーマであるが詳細については他稿に譲る。

- 特有臓器の病変に対する解釈

HHT において血管異常を生じる臓器の多くは、環境的ないし炎症の影響を受けやすい臓器といえる。皮膚、舌口腔、鼻腔については物理的刺激が多く、肺・消化管についても常に外気・異物との接触がある。肝臓に関しては直接外界に接してはいないが、消化管から多数の微生物を受け、結果として局所の炎症は多く起きている²¹。HHT の AVM 形成には ENG, ALK-1 の heterozygous の欠損をベースに、second hit の付加が必要であることを考えると、外傷や炎症刺激が HHT 患者における second hit の大きな要因となるために、罹患臓器が偏っていることは理解可能である。一方、外界とは隔離されている脳脊髄に AVM が形成されやすい理由、他臓器 AVM との違い、HHT における脳 AVM と脊髄 AVM の違いは何かについて考察の余地がある。

- HHT における brain AVM(BAVM)

HHT における AVM は孤発性 AVM とは遺伝的背景が異なるため、区別して理解、対応する必要がある。HHT 患者の AVM の特徴に関するメタアナリシス(1990-2016)²⁰では、HHT における BAVM の有病率は 10.4%で、男女差、年齢分布による差はなかった。HHT1 で有病率 13.4%、HHT2 で 2.4%($p < 0.0001$)であった。

HHT の BAVM の血管構築は、一般の AVM と同様の①nidus-type AVM 以外に、②pial AVF、③CVM(capillary vascular malformation)の 3 種類がある。

nidus type AVM の特徴は、①multiplicity: 全体の 40%強が multiple AVM²⁰²²、②サイズ: 小型が多く、3 cm 未満が全体の 85%、③局在: テント上病変が約 85%、表在性が多い、④Spetzler-Martin grade 2 以下: 約 80%、⑥遺伝子型と AVM のタイプや多発性の程度に関連性はない²²

pial AVF は HHT の BAVM において、10%前後²²を占めるのが特徴である。

CVM(capillary vascular malformation)は、明らかな AV シヤントを認めない微小病変を呼ぶ。以前は 10mm 以下のサイズの小さい血管病変を micro AVM と呼んでいたが、最近ではサイズではなく AV シヤントの有無で判断する²³。CVM の出血率は極めて低く²⁴、原則的に治療を要さない。

最近の the Brain Vascular Malformation Consortium HHT Investigator Group の研究では、HHT 患者における BABM の全体としての出血率は年間 1%、未破裂例では年間 0.4%、破裂例では年間 10%と報告されている²⁵。

HHT1 に BAVM、PAVF が多いことは知られている。その原因について、PAVF による右左シヤントにより、微細な塞栓が脳内の局所に炎症などのトリガーを引き起こし、そこで AVM 形成がなされるという説がある²¹。しかし、PAVF では de novo 病変の報告は多い一方で、BAVM の de novo 病変の報告事例は、あるものの²⁶、稀である。BAVM の有病率は成人と小児で有意差がない²⁰ことも、脳には de novo 病変が少ないことを示唆する。以上より、HHT の BAVM 形成の trigger については、後天的な炎症や外傷よりも developmental angiogenesis の関与の方が大きい可能性がある。

- HHT と多小脳回(polymicrogyria)、さらに BAVM との関連

近年 HHT 患者において、malformations of cortical development(MCDs)を認めるという報告が散見される。HHT の小児 116 例の MRI の検討では 14 例 12.1%に MCDs を認め、うち 12 例が polymicrogyriaであった²⁷。Klostranecらは、HHT 患者で7例にMCDsを認め、全例がpolymicrogyria、遺伝子は全例 ENG 変異、うち 6 例で皮質異常の近傍に BAVM を認めた (図 5)^{28,29}。Polymicrogyria は、局所性、片側性、perisylvian のパターンが多かった。

Corticogenesis の段階は①neurogenesis(在胎 4-20 週)、②neuronal migration(8-20 週)、③cortical organization(20 週)³⁰ の 3 期に分けられる。皮質形成異常は late migration または early cortical organization の比較的狭い時間枠 (16-24 週) に発生し、病因として、その時期の灌流異常、低酸素負荷や感染などが挙げられている³¹。

HHT の polymicrogyria の発生要因は、その局所性や分布パターンより、局所性の虚血がその原因の可能性はある。Klostranec らは、発生例が全例 ENG 変異であることから、endoglin のハプロ不全が原因になりえると考え、endoglin の減少が局所的かつ異常な hypersprouting angiogenesis を誘発し、虚血負荷により、corticogenesis の過程における polymicrogyria の形成を、そして出生後の BAVM の原因となると考察した²⁹。本仮説は文献を渉猟する限りでは、HHT1 に多い BAVM の発生について developmental angiogenesis を trigger として説明した数少ない仮説の一つである。

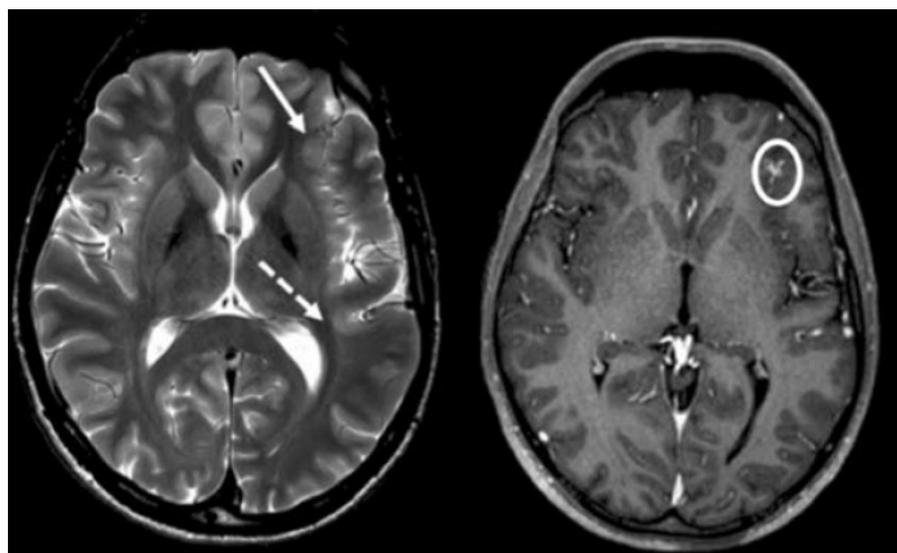


図 5 BMC Neurol. 2020 Aug 26;20(1):316.

- 脊髄 AVM

発生率は HHT の 1%程度と言われる。HHT における脊髄 AVM は脳の AVM と異なり、報告例はほぼ全例 perimedullary AVF(pial AVF)である。また spinal perimedullary (pial) AVF のうち、HHT 症例は約 10%を占める³²。脳に認められる nidus type AVM や CVM がほとんど報告されていない理由は明確でないが、脳ではテント上の大脳表在性病変が多いが、同様の環境が脊髄にはないのがその原因の一つであろう。CVM については脊髄の画像診断が CVM を検出するのに十分な精度を有していないことも挙げられるかもしれない。Brinjikji らは systematic review を行い、26 例の HHT 患者における spinal AVM

を検討した³³。発症平均年齢 10.7 歳 (1 か月~72 歳)、38.5%が 2 歳未満の発症、84.6%が 18 歳未満に発症していた。男児が 72%と多かった。遺伝子は 6 例のみ検索され、4 例で ACVRL1, 2 例 ENG であった。他部位の検索が確認できた例のうち 34.7%で BAVM を合併し、PAVF 合併は 7%であった。発症様式は、46.2%で髄内出血ないし SAH。対麻痺ないし四肢麻痺は 57.7%, 呼吸障害が 7.7%, SAH に伴う頭痛が 19.2%であった。病変の局在は、胸髄 68%、頸髄 20%と胸髄に多かった。静脈瘤形成は 95.8%、giant は 37.5%であった。57.9%で ASA から供血、84.2%が PSA から供血されていた。non-HHT を含む spinal pial AVF の出血率は年間 2.5%, 出血発症での再出血率は年間 5.6%、未破裂例では年間 0.4%と報告されている³²。HHT における spinal pial AVF の自然歴は明らかではないが、pial AVF の発生率が極めて低いこと、未破裂 pial AVF の出血率が低いことが予想されることから、HHT 患者における脊髄スクリーニング検査は推奨されていない。しかし PAVF をもつ HHT 患者の出産において、脊髄スクリーニングの結果脊髄 AVM が発見され、腰椎麻酔を避け全身麻酔での帝王切開を選択した例も報告されており³⁴、腰椎穿刺が必要な HHT 症例では腰髄スクリーニングが正当化されるかもしれない。

- 2nd international guideline for HHT

2020 年に 2nd HHT ガイドライン¹⁹が刊行された。これは 2019 年 6 月までに公開された論文を review し、議論の後、エキスパートパネルの 80%以上のコンセンサスを得た項目を採用するという手順にて作成された。1st ガイドライン³⁵を基本とし、これに新たに鼻出血、消化管出血、貧血および鉄欠乏、肝臓 AVM、小児の管理、妊娠出産に関連する 6 つの分野での新たな推奨が追加された。

中枢神経分野では大幅な推奨の変更と言えるものはない。以下に関連する項目を記載する。

- HHT の成人には脳血管奇形のスクリーニングとして造影ありまたはなしの MRI を施行し、血液を検出できるシークエンスを用いる。
- 急性の出血を生じた脳血管奇形については脳神経専門施設で治療を考慮する。
- 脳血管奇形が見つかった場合には、その侵襲的検査及び個々人に応じた治療のために脳神経専門医のいるセンターに紹介されるべき。

小児に対しては、

- HHT の診断ないしリスクのある小児例では脳スクリーニングが推奨される。
- 小児 HHT で脳血管奇形が見つかった際、高リスク病変では治療を受けるべき。

妊娠との関連に関しては、

- 妊娠中に無症候性の脳血管奇形が見つかった場合、治療は出産後まで行わない。
- HHT の妊婦で脳血管奇形を疑わせる症状がある場合には、非造影 MRI による診断が推奨される。
- HHT の診断がついている例で、硬膜外麻酔を避けるべきではない。
- 脊髄血管奇形のスクリーニングは不要である。
- 高リスクでない未破裂の脳血管奇形があることが分かっている例では、経膈分娩が可能である。
- 高リスク脳血管奇形の場合には帝王切開や硬膜外麻酔を考慮、さらに血圧の管理を行うべきである。

引用文献

1. Dakeishi, M., Shioya, T., Wada, Y., Shindo, T., Otaka, K., *et al.* Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. *Hum. Mutat.* **19**, 140–148 (2002).
2. Freed, L. E., Vunjak-novakovic, G., Biron, R. J., Eagles, D. B., Lesnoy, D. C., *et al.* Endoglin, a TGF-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet.* **12**, 689–693 (1994).
3. D W Johnson , J N Berg, M A Baldwin, C J Gallione, I Marondel, S J Yoon, T T Stenzel, M Speer, M A Pericak-Vance, A Diamond, A E Guttmacher, C E Jackson, L Attisano, R Kucherlapati, M E Porteous, D. A. M. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet.* **13**, 189–195 (1996).
4. Gallione, C. J., Repetto, G. M., Legius, E., Rustgi, A. K., Schelley, S. L., *et al.* A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet* **363**, 852–859 (2004).
5. Tillet, E. & Bailly, S. Emerging roles of BMP9 and BMP10 in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Front. Genet.* **5**, 1–7 (2014).
6. Massagué, J. TGF β signalling in context. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **13**, 616–630 (2012).
7. Ruiz, S., Zhao, H., Chandakkar, P., Papoin, J., Choi, H., *et al.* Correcting Smad1/5/8, mTOR, and VEGFR2 treats pathology in hereditary hemorrhagic telangiectasia models. *J. Clin. Invest.* **130**, 942–957 (2020).
8. Braverman, I. M., Keh, A. & Jacobson, B. S. Ultrastructure and three-dimensional organization of the telangelectases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Invest. Dermatol.* **95**, 422–427 (1990).
9. Satomi, J., Mount, R. J., Toporsian, M., Paterson, A. D., Christopher Wallace, M., *et al.* Cerebral vascular abnormalities in a murine model of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke* **34**, 783–789 (2003).
10. Mahmoud, M., Allinson, K. R., Zhai, Z., Oakenfull, R., Ghandi, P., *et al.* Pathogenesis of arteriovenous malformations in the absence of endoglin. *Circ. Res.* **106**, 1425–1433 (2010).
11. Zhang, Y., Nayak, T., Hong, H. & Cai, W. VEGF neutralization can prevent and normalize arteriovenous malformations in an animal model for hereditary hemorrhagic telangiectasia 2. *Biophys. Chem.* **257**, 2432–2437 (2013).
12. Li, C., Guo, B., Ding, S., Rius, C., Langa, C., *et al.* TNF alpha down-regulates CD105 expression in vascular endothelial cells: a comparative study with TGF beta 1. *Anticancer Res.* **23**, 1189–1196 (2003).
13. Fernandez-L, A., Sanz-Rodriguez, F., Zarrabeitia, R., Perez-Molino, A., Morales, C., *et al.* Mutation study of Spanish patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and expression analysis of Endoglin and ALK1. *Hum. Mutat.* **27**, 295 (2006).

Niche Neuro-Angiology Conference 2021

14. Tual-Chalot, S., Oh, S. P. & Arthur, H. M. Mouse models of hereditary hemorrhagic telangiectasia: Recent advances and future challenges. *Front. Genet.* **5**, 1–12 (2015).
15. Haneen Sadick, Frank Riedel, Ramin Naim, Ulrich Goessler, Karl Hörmann, Mathias Hafner, A. L. Patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia have increased plasma levels of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta1 as well as high ALK1 tissue expression. *Haematologica.* **90**, 818–828 (2005).
16. Bin Xu, Yong Qin Wu, Madeleine Huey, Helen M Arthur, Douglas A Marchuk, Tomoki Hashimoto, William L Young, G.-Y. Y. Vascular endothelial growth factor induces abnormal microvasculature in the endoglin heterozygous mouse brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* **24**, 237–244 (2004).
17. Chul Han, Se-Woon Choe, Yong Hwan Kim, Abhinav P Acharya, Benjamin G Keselowsky, Brian S Sorg, Young-Jae Lee, S. P. O. VEGF neutralization can prevent and normalize arteriovenous malformations in an animal model for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Angiogenesis* **17**, 823–830 (2014).
18. Thalgott, J. H., Dos-Santos-Luis, D., Hosman, A. E., Martin, S., Lamandé, N., *et al.* Decreased expression of vascular endothelial growth factor receptor 1 contributes to the pathogenesis of hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Circulation* **138**, 2698–2712 (2018).
19. Faughnan, M. E., Mager, J. J., Hetts, S. W., Palda, V. A., Lang-Robertson, K., *et al.* Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann. Intern. Med.* **173**, 989–1001 (2020).
20. Brinjikji, W., Iyer, V. N., Wood, C. P. & Lanzino, G. Prevalence and characteristics of brain arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a systematic review and meta-analysis. *J. Neurosurg.* 1–9 (2016) doi:10.3171/2016.7.JNS16847.
21. Snodgrass, R. O., Chico, T. J. A. & Arthur, H. M. Hereditary Haemorrhagic Telangiectasia, an Inherited Vascular Disorder in Need of Improved Evidence-Based Pharmaceutical Interventions. *Genes (Basel).* **12**, (2021).
22. Krings, T., Kim, H., Power, S., Nelson, J., Faughnan, M. E., *et al.* Neurovascular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: imaging features and genotype-phenotype correlations. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **36**, 863–870 (2015).
23. Krings, T., Kim, H., Power, S., Nelson, J., Faughnan, M. E., *et al.* Neurovascular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: imaging features and genotype-phenotype correlations. *AJNR. Am. J. Neuroradiol.* **36**, 863–870 (2015).
24. Brinjikji, W., Iyer, V. N., Lanzino, G., Thielen, K. R. & Wood, C. P. Natural history of brain capillary vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia patients. *J. Neurointerv. Surg.* **9**, 26–28 (2017).
25. Helen Kim, Jeffrey Nelson, Timo Krings, K. G. terBrugge, Charles E. McCulloch, Michael T. Lawton, William L. Young, M. E. & Faughnan, and the Brain Vascular Malformation Consortium (BVMC) HHT Group, I. Hemorrhage Rates From Brain Arteriovenous Malformation in

- Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Patients. *Stroke* **46**, 1362–1364 (2015).
26. Shimoda, Y., Osanai, T., Nakayama, N., Ushikoshi, S., Hokari, M., *et al.* De novo arteriovenous malformation in a patient with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J. Neurosurg. Pediatr.* **17**, 330–335 (2016).
 27. Palagallo, G. J., McWilliams, S. R., Sekarski, L. A., Sharma, A., Goyal, M. S., *et al.* The prevalence of malformations of cortical development in a pediatric hereditary hemorrhagic telangiectasia population. *Am. J. Neuroradiol.* **38**, 383–386 (2017).
 28. Villa, D., Cinnante, C., Valcamonica, G., Manenti, G., Lanfranconi, S., *et al.* Hereditary hemorrhagic telangiectasia associated with cortical development malformation due to a start loss mutation in ENG. *BMC Neurol.* **20**, 1–5 (2020).
 29. Klostranec, J. M., Chen, L., Mathur, S., McDonald, J., Faughnan, M. E., *et al.* A theory for polymicrogyria and brain arteriovenous malformations in HHT. *Neurology* **92**, 34–42 (2019).
 30. Sun, T. & Hevner, R. F. Growth and folding of the mammalian cerebral cortex: from molecules to malformations. *Nat. Rev. Neurosci.* **15**, 217–232 (2014).
 31. Golden, J. A. & Harding, B. N. Cortical malformations: unfolding polymicrogyria. *Nature reviews. Neurology* vol. 6 471–472 (2010).
 32. Bradley A Gross, R. Du. Spinal pial (type IV) arteriovenous fistulae: A systematic pooled analysis of demographics, hemorrhage risk, and treatment results. *Neurosurgery* **73**, 141–151 (2013).
 33. Brinjikji, W., Nasr, D. M., Cloft, H. J., Iyer, V. N. & Lanzino, G. Spinal arteriovenous fistulae in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: A case report and systematic review of the literature. *Interv. Neuroradiol.* **22**, 354–361 (2016).
 34. Kamimura, Y., Nakanishi, T., (Boku)Sato, A., Kako, E., Tanaka, M., *et al.* Anesthetic considerations for cesarean delivery in a parturient with hereditary hemorrhagic telangiectasia: a case report. *JA Clin. Reports* **7**, 4–8 (2021).
 35. Faughnan, M. E., Palda, V. A., Garcia-Tsao, G., Geisthoff, U. W., McDonald, J., *et al.* International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J. Med. Genet.* **48**, 73–87 (2011).