

SINDROMUL HEYDE. STENOZA AORTICĂ, FACTOR DE RISC PENTRU SÂNGERAREA GASTROINTESTINALĂ

HEYDE SYNDROME. AORTIC STENOSIS, RISK FACTOR FOR GASTROINTESTINAL BLEEDING

Guzgan Constantin^{1,2}, Zara Cornelia³, Rus Horațiu^{1,2}, Bobescu Elena^{1,2}

¹Universitatea Transilvania Brașov,

²Spitalul Clinic Județean de Urgență Brașov, ³Theracardia Clinica Medicala

Autor corespondent: *Guzgan Constantin*, e-mail: *email:guzgan.constantin@yahoo.com*

Abstract:

Heyde syndrome is a multisystemic condition characterized by the presence of aortic stenosis, gastrointestinal bleeding and acquired von Willebrand syndrome. We will present the case of an 81-year-old patient, known with symptomatic severe aortic stenosis, with permanent atrial fibrillation, recurrent pleurisy and iron deficiency anemic syndrome secondary to upper digestive bleeding, corrected with blood transfusions. Evaluation by endoscopy revealed gastric angiodysplasia, so after the complete paraclinical evaluation the diagnosis of Heyde syndrome was established. Valve surgery is the gold standard in the treatment of aortic stenosis associated with Heyde syndrome, the angiodysplasia being reversible after the intervention, and the deficiency of von Willebrand factor multimers is quickly recovered with the decrease of the risk of bleeding

Rezumat:

Sindromul Heyde este o afecțiune multisistemică caracterizată prin prezența stenozei aortice, sângerărilor gastrointestinale și a sindromului von Willebrand dobândit. Vom prezenta cazul unui pacient în vârstă de 81 ani, cunoscut cu stenoză aortică severă simptomatică, cu fibrilație atrială permanentă, pleurezie recidivantă și sindrom anemic feripriv secundar hemoragiei digestive superioare, corectat inclusiv cu preparate de sânge. Evaluarea prin endoscopie a relevat angiodisplazia gastrică, astfel după evaluarea paraclinică completă s-a stabilit diagnosticul de sindrom Heyde. Chirurgia valvulară este standardul de aur în tratamentul stenozei aortice asociată cu sindrom Heyde, angiodisplazia fiind reversibilă, iar deficitul de multimeri de factor von Willebrand este rapid recuperat cu scăderea riscului de sângerare

Key-words: *Aortic stenosis, Heyde syndrome, angiodysplasia, von Willebrand factor deficiency*

Cuvinte cheie: *stenoza aortică, sindrom Heyde, angiodisplazie, deficit factor von Willebrand*

Introducere

Sindromul Heyde este caracterizat prin asocierea dintre stenoza aortică (SA) și sângerarea gastrointestinală datorată angiodisplaziei. Această relație rară este observată la aproximativ 3% dintre pacienții cu stenoză aortică și a fost sugerată pentru prima dată de Edward J. Heyde în 1958 (*Heyde, 1958*).

Apariția acestui sindrom este rezultatul direct al forțelor crescute de forfecare și a efectului asupra scindării ulterioare a multimerilor mari de factor von Willebrand (FvW). În sindromul Heyde, forțele de forfecare crescute sunt cauzate de stenoza la nivelul valvei aortice, însă există modificări fiziopatologice similare și în alte patologii cardiace care duc la

creșterea turbulenței circulatorii, cum ar fi cardiomiopia hipertrofică, complicațiile plasării dispozitivului de asistare ventriculară stângă (LVAD), și insuficiența mitrală severă (Figura 1) (*Blackshear JL, 2019*).

FvW este o glicoproteină de adeziune, secretat de celulele endoteliale și megacariocite, cu multiple roluri în coagulare, care circulă în plasmă sub forma unui amestec heterogen de multimeri legați disulfidic (*Loscalzo J, 2012*). Ca parte a homeostaziei normale a sângelui, atunci când FvW modifică conformația în starea sa activă, acesta este degradat de proteaza de clivare a FvW (ADAMTS13), făcându-l incapabil de a lega colagenul la nivelul leziunii. Pe măsură ce cantitatea de factor von Willebrand

din sânge scade, rata de sângerare crește (Crawley JT *et al*, 2011).

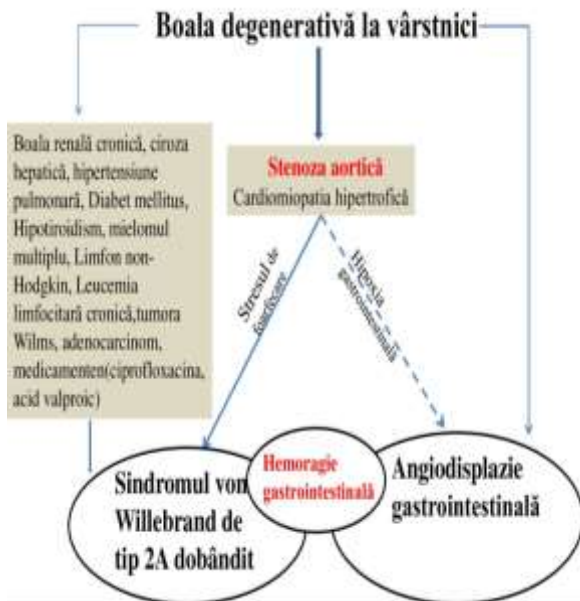


Figura 1: Patogeneza sindromului Heyde (modificat după Blackshear, 2019)

Sindromul Heyde este de obicei o boală a populației vârstnice, diagnosticată cel mai adesea la pacienții cu vârsta peste 65 de ani. Aproximativ 1,8% dintre persoanele cu vârsta peste 75 de ani se clasifică ca având stenoză aortică moderată sau severă (Kanwar A *et al*, 2018). Într-un studiu efectuat pe pacienți din această grupă de vârstă cu SA moderată până la severă, cercetătorii au observat sângerări gastro-intestinale semnificative clinic în aproximativ 1% până la 3% din cazuri (Undas A, Natorska J, 2015).

În plus, un studiu realizat de Vincentelli și colab. au descoperit că de la 20% la 70% dintre pacienții cu SA au avut, de asemenea, o reducere semnificativă clinic a multimerilor FvW cu greutate moleculară mare (Vincentelli A, Susen S *et al*, 2003).

Prezentare de caz

Pacient în vârstă de 81 ani, din mediul urban, cunoscut cu stenoză aortică severă, simptomatică de un an prin dispnee la eforturi mici, dispnee paroxistică nocturnă cu ortopnee și angină pectorală de efort. Anamneza pacientului evidențiază multiple spitalizări pentru episoade de decompensare cardiacă, cu pleurezie recidivantă și un sindrom anemic feripriv secundar hemoragiilor digestive superioare, apărute pe fondul tratamentului anticoagulant și

corectat inclusiv cu preparate de sânge. Dintre antecedentele personale patologice specificăm fibrilația atrială permanentă, bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPOC) stadiu II GOLD, fibroza pulmonară, pleurezia dreapta închistată și boala renală cronică stadiu IIIA. Examenul clinic obiectiv relevă următorii parametri: tegumente și mucoase palide, afebrilitate, zgomote cardiace aritmice, suflu sistolic grad V/VI, audibil în toate focarele cardiace, cu iradiere carotidiană, TA 130/70 mmHg, AV 70/min, murmur vezicular abolit la baza hemitoracelui drept, fara raluri, edeme gambiere, diureză prezentă. Investigațiile de laborator arată o valori scăzute ale: hemoglobinei (Hb = 9,2 mg/dl), hematocritului (HCT-29,6%), feritinei (50,64 ng/ml), sideremiei (15 ug/dl), valori crescute ale transferinei (431 mg/dl) și peptidelor natriuretice, retenție azotată moderată. Evaluarea paraclinică este completată de electrocardiogramă (ECG), ecocardiografie, radiografie toracică, ecografie abdominală, endoscopie digestive superioară (EDS) și inferioară (EDI). Aspectul ECG indică fibrilație atrială cu alura ventriculară (AV) 80/min, ax QRS intermediar și hipertofie ventriculară stângă (HVS) cu modificări secundare de repolarizare (Figura 2).

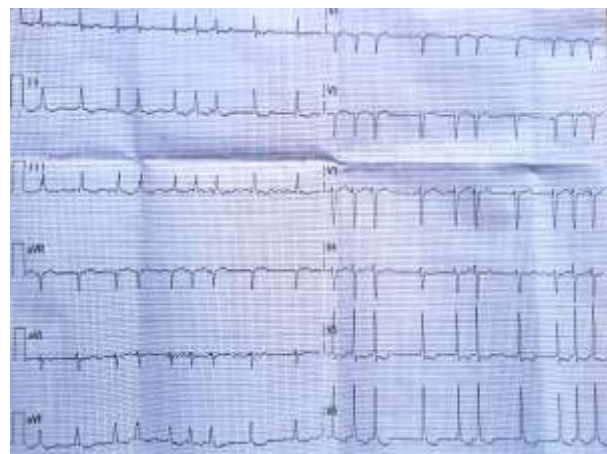


Figura 2: Electrocardiograma: FiA, AV 80/min, ax QRS intermediar, HVS cu modificări secundare de repolarizare.

La efectuarea radiografiei cardio-pulmonare se constată un indice cardiotoracic mărit, hiluri pulmonare mărite vascular, pleurezie dreaptă și stângă închistată în cantitate mică, pleurezie dreaptă liberă, opacitate nodulară

proiectată în lobul superior drept(LSD) și o aortă cu ateroame calcare parietale (Figura 3).



Figura 3: Radiografie toracică

CT-ul de torace identifică un nodul solid spiculat la nivelul lobului inferior stâng (LIS); adenopatii intramediastinale; noduli subpleurali diseminați în ambele câmpuri pulmonare; pleurezie liberă bilateral și închistată bazal dreapta; fibronoduli calcificați apical stângă; bule de emfizem; dilatație anevrismală de aortă ascendentă și ateromatoză aortică, iar examen citologic al lichidului pleural infirmă etiologia neoplazică a pleureziei.

Ecocardiografia a depistat un VS nedilat, hipertrofiat concentric, fracția de ejecție a ventriculului stâng(FEVS) 50%, fără tulburări de cinetică segmentară, valvă aortică cu modificări degenerative, gradient mediu 55 mmHg, viteza maximă (Vmax) Vs-Ao 4,5 m/sec, Aria valvei aortice(AVA) = 0,8 cm² stenoză aortică severă, dilatare biatrială, fără trombi vizibili, regurgitare mitrală grad II, ventricul drept (VD) nedilat, eficient, regurgitare tricuspidiană grad III, PAPs 56 mmHg, HTP secundară probabilă, aortă toracică de dimensiuni normale, pericard liber. Stenoză aortică cu gradient crescut(aria valvei aortice < 1 cm², gradient mediu transvalvular>40 mmHg), este considerată severă, indiferent dacă FEVS și debitul sunt normale sau reduse (Figura 4).

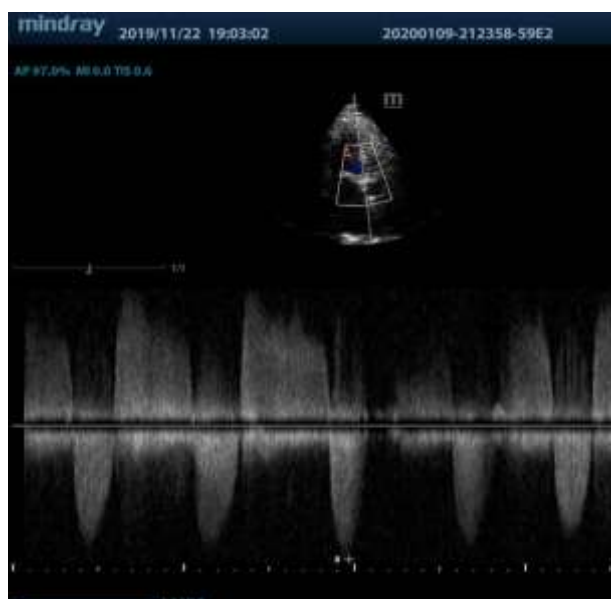


Figura 4: Ecocardiografie transtoracică, examen Doppler continuu la nivelul valvei aortice, secțiunea apical 5 camere, gradient mediu 55 mmHg, Viteza maximă Vs-Ao 4,5 m/sec, AVA=0,8 cm²

La ecografia abdominală se confirmă pleurezia dreaptă în cantitate mare. (Figura 5)



Figura 5: Imagine de ecografie abdominală

Evaluarea endoscopică a relevat angiodisplazie gastrică, stabilindu-se diagnosticul de Sindrom Heyde (Figura 6).



Figura 6: Imagine de endoscopie digestivă superioară

Conform ghidului Societății Europene de Cardiologie (ESC) de management al valvulopatiilor, în stenoza aortică cu gradient crescut, trebuie evaluată reversibilitatea după eliminarea statusului de flux crescut (în cazul nostru anemia), astfel în continuare am stabilit etiologia anemiei (*ESC/EACTS Ghidul de management al valvulopatiilor, 2017*).

Pentru confirmarea deficitului de factor von Willebrand de tip 2A s-a efectuat antigenul FvW și activitatea cofactorului la ristocetină, valorile încadrându-se în limitele de referință.

S-a inițiat tratament cu diuretic de ansă (furosemid 80mg/zi), antialdosteronic (spironolactonă 25 mg/zi), IECA (perindopril 5 mg/zi), betablocant (bisoprolol 5 mg/zi), NOAC (dabigatran 110 mg/x2/zi), IPP (controloc 40 mg/zi), statina (atorvastatina 20 mg/zi) și carbinoximaltoză ferică 1 g i.v. pentru corectarea anemiei.

Evoluția a fost una favorabilă cu ameliorarea simptomatologiei și corectarea parțială a sindromului anemic. Pacientul a fost externat cu recomandarea de continuare a tratamentului recomandat și înlocuirea chirurgicală a valvei aortice, după efectuarea bronhoscopiei cu examen histopatologic pentru diagnosticul de certitudine a formațiunii pulmonare.

Discuții

Particularitatea cazului constă în faptul că ne aflăm în fața unui pacient cu stenoză aortică severă, cu multiple comorbidități, hemoragii digestive superioare (HDS) repetate și angiodisplazie gastrică, care au facilitat apariția multiplelor episoade de decompensare cardiacă și încadrează pacientul într-un sindrom Heyde

reversibil după corecția chirurgicală a stenozei aortice (*Heyde E, 1958*).

Mecanismele fiziopatologice specifice sindromului Heyde sunt determinate de pierderea multimerilor cu greutate moleculară mare din fvW la trecerea fluxului sanguin printr-o zonă cu forțe de forfecare crescute patologic, astfel apare sindromul von Willebrand dobândit tip 2A. În mod normal raportul dintre activitatea de cofactor al ristocetinei (FvW:RCo) și antigenul factorului von Willebrand (FvW:Ag) mai mic de 0,750 este utilizat ca referință pentru diagnosticul de sindrom von Willebrand dobândit tip 2A (*Hisanori H, Tshuyoshi D, 2019*). Cazul nostru are o valoare a acestui raport în jurul valorii de 1(VN), însă pentru un rezultat concludent al acestei investigații este necesară oprirea tratamentului anticoagulant cu două săptămâni înainte, fapt care nu a putut fi realizat, pacientul urmând tratament anticoagulant continuu pentru fibrilație atrială permanentă. Actual acest raport nu mai este utilizat pentru diagnosticul sindromului vW dobândit asociat bolilor cardiovasculare, fiind mai puțin sensibilă decât analiza multimerică a FvW. Standardul de aur pentru diagnostic este electroforeza trombocitelor - în sodium dodecil sulfat (SDS)-agaroză; la persoanele cu sindrom von Willebrand dobândit tip 2A, multimerii cu greutate moleculară mare vor fi absenți de pe placa de electroforeză SDS-agaroză (*M.W. Massyn et al, 2009*).

Tratamentul definitiv al stenozei aortice strânse asociată cu sindrom Heyde constă în înlocuirea valvulară, tratamentul local (rezeecția locală a zonei cu angiodisplazie) nefiind eficient. Pregătirea preoperatorie include stabilirea unui nivel normal a fvW prin administrarea de plasmă proaspăt congelată (PPC)/ crio-precipitat, iar în caz de sângerări masive sunt recomandate transfuziile sanguine. Ca terapie adjuvantă este utilizată Desmopresina, aceasta stimulează eliberarea fvW în fluxul sanguin de către celulele endoteliale (*Jin L, Ji HW, 2015*). Deficitul de macromeri cu greutate moleculară mare este rapid recuperat, în câteva zile de la înlocuirea valvei. Persistența anomaliilor fvW după protezarea valvulară poate fi datorată mismatch-ului protetic/prezenței de leakuri perivalvulare. Într-un studiu al lui Andre Vincentalli s-a observat că după înlocuirea valvulară cu

proteză mecanică pacienții nu au mai avut nici o recurență a hemoragiei în ciuda terapiei anticoagulante (Vincentelli A, Susen S et al, 2003). Pacientul are indicație de înlocuire valvulară clasa I, nivel de evidență B, fiind un pacient cu stenoză aortică strânsă, simptomatic, cu gradient mediu 55 mmHg și o viteză maximă de 4,5 m/sec, iar pentru a lua decizia cea mai bună în privința metodei de protezare valvulară (SAVR vs TAVI) este necesară abordarea multidisciplinară (Heart Team). Pacientul are un risc Euroscore II-intermediar, fiind eligibil și pentru înlocuirea chirurgicală a valvei aortice. În cazul absenței comorbidităților sau a stării generale care fac ca beneficiile să fie improbabile se va efectua înlocuirea valvei aortice, dacă examenul bronhoscopic și rezultatul histopatologic vor confirma originea neoplazică a formațiunii tumorale se va continua tratamentul medicamentos (Figura 7).

Având în vedere riscul tromboembolic crescut (scorul CHA2DS2-VASc 4 puncte) se recomandă anticoagulare orală cu NOAC, apixaban în doză mică (2,5 mg x2/zi) fiind cel mai indicat la un pacient vârstnic, cu afectare renală moderată și angiodisplazie gastrică, deoarece spre deosebire de celelalte NOAC-uri (rivaroxaban, dabigatran) doza poate fi înjumătățită, nu doar redusă.

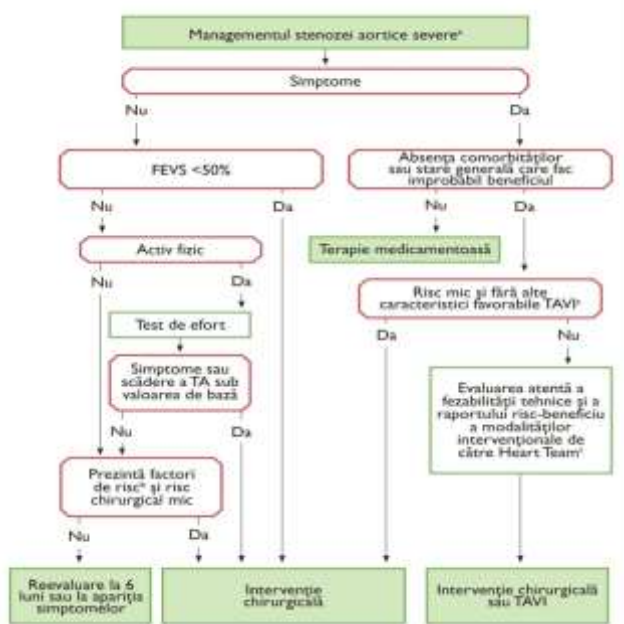


Figura 7: Managementul stenozei aortice severe (După Ghidul Societății Europene de Cardiologie și al Societății Europene de Chirurgie Cardio-Toracică, 2017)

Concluzie

Înlocuirea valvulară este standardul de aur în tratamentul stenozei aortice severe asociată cu sindrom Heyde, angiodisplazia fiind reversibilă, iar deficitul de multimeri mari de FvW este rapid recuperat cu scăderea riscului de sângerare.

În prezența comorbidităților care fac improbabil beneficiul chirurgiei valvulare sau a unui risc chirurgical major, se va opta pentru tratamentul medicamentos al stenozei aortice, tratament anticoagulant pentru prevenirea evenimentelor tromboembolice, corectarea anemiei și prevenirea sângerărilor.

Sindromul Heyde necesită o abordare multidisciplinară care să includă medic cardiolog, chirurg cardiovascular, hematolog și gastroenterolog.

Abrevieri:

- LVAD: dispozitivul de asistare ventriculară stângă
- FvW: factor von Willebrand
- ADAMTS13: Proteaza de clivare a factorului von Willebrand
- BPOC: Bronhopneumopatie cronică obstructivă
- HVS: Hipertrofie de ventricul stâng
- EDS: Endoscopie digestivă superioară
- EDI: Endoscopie digestivă inferioară
- AVA: Aria valvei aortice
- ESC: Societate Europeană de Cardiologie
- PAPs: Presiunea arterială pulmonară sistolică
- HTP: Hipertensiune pulmonară
- FvW:Ag: Antigenul factorului von Willebrand
- FvW:RCo: Activitatea de cofactor al ristocetinei
- IECA: Inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinogenului
- NOAC: Anticoagulantele orale non-vitamină K antagonist
- IPP: Inhibitor ai pompei de protoni
- PPC: Plasmă proaspăt congelată
- LIS: Lob inferior stâng
- LSD: Lob superior drept
- VN: Valoare normală

Bibliografie

- [1] Blackshear JL. Heyde Syndrome: Aortic Stenosis and Beyond. Clin Geriatr Med. 2019 Aug; 35(3): 369-379.
- [2] Crawley JT, de Groot R, Xiang Y, Luken BM, Lane DA (2011). „Unraveling the scissile bond: how ADAMTS13 recognizes and cleaves von Willebrand factor”. Blood. 118 (12): 3212–21.

- [3] ESC/EACTS Ghidul de management al valvulopatiilor al Societății Europene de Cardiologie și al Societății Europene de Chirurgie Cardio-Toracică, Romanian Journal of Cardiology | Vol. 28, No. 3, 2018
- [4] Heyde E.: „Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis”. N Engl J Med 1958; 259: 196.
- [5] Hisanori Horiuchi, Tsuyoshi Doman, Koichi Kokame, Yoshikatsu Saiki, and Masanori Matsumoto. Acquired von Willebrand Syndrome Associated with Cardiovascular Diseases, J Atheroscler Thromb. 2019 Apr 1; 26(4): 303–314.
- [6] Jin L, Ji HW. Effect of desmopressin on platelet aggregation and blood loss in patients undergoing valvular heart surgery". Chinese Medical Journal. 2015; 128 (5): 644–7.
- [7] Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. Mayo Clin Proc. 2018 Apr; 93(4): 488-508.
- [8] Loscalzo J: From clinical observation to mechanism – Heyde's syndrome. N Engl J Med, 2012; 367: 1954-1956
- [9] Massyn M. W., Khan S. A. - Age and Ageing, Heyde syndrome: a common diagnosis in older patients with severe aortic stenosis, Volume 38, Issue 3, May 2009, Pages 267–270
- [10] Undas A, Natorska J. Bleeding in patients with severe aortic stenosis in the era of transcatheter aortic valve replacement. JACC Cardiovasc Interv. 2015 Apr 27; 8(5): 701.
- [11] Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, Six I, Fabre O, Juthier F, Bauters A, Decoene C, Goudemand J, Prat A, Jude B. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. N Engl J Med. 2003 Jul 24;349(4):343-9.

Acknowledgments -**Sources of funding: -****Conflicts of interest**

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' contributions:

conceptualizare E.B, H.R., A.G., A.G., M.I., R.E., D.B., culegerea datelor A.G., A.G., M.I., R.E., D.B., analiza datelor de specialitate cardiologie H.R., E.B., scrierea și pregătirea textului inițial A.G., A.G., M.I., R.E., D.B., revizuire E.B.