

Heydeho syndróm: etiopatogenéza, diagnostika a liečba

MUDr. Radoslava Šimonová, MUDr. Juraj Sokol, MUDr. Juraj Chudej, PhD., doc. MUDr. Ján Staško, PhD., prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.

Klinika hematológie a transfúziológie JLF UK a UNM, Martin

Heydeho syndróm je komplexná porucha, pri ktorej sa súčasne vyskytuje aortálna stenóza, získaná abnormalita hemostázy a krvácanie z gastrointestinálnych angiodysplázií s rozvojom sideropenickej anémie. V článku sa prehľadne venujeme objasneniu vzájomných vzťahov v etiopatogenéze tohto patologického stavu, jeho diagnostike a liečbe.

Kľúčové slová: Heydeho syndróm, von Willebrandov syndróm, von Willebrandov faktor, aortálna stenóza, gastrointestinálna angiodysplázia.

Heyde syndrome: etiopathogenesis, diagnosis and treatment

Heyde syndrome is a complex disorder characterized by a triad of aortic stenosis, acquired hemostatic abnormality and bleeding from intestinal angiodysplasia leading to anaemia. In this article we give an overview on etiopathogenesis, diagnosis and treatment of Heyde syndrome.

Key words: Heyde syndrome, von Willebrand syndrome, von Willebrand factor, aortic stenosis, gastrointestinal angiodysplasia.

Vask. med., 2014, 6(2): 70–72

Úvod

Súčasný výskyt kalcifikujúcej aortálnej stenózy a masívneho krvácania do gastrointestinálneho traktu s rozvojom sideropenickej anémie prvýkrát opísal Edward Heyde u 10 pacientov v roku 1958 (1). Neskôr boli ako zdroj krvácania identifikované submukózne vaskulárne abnormality v GIT – angiodysplázie (2). Táto „kontroverzná“ asociácia aortálnej stenózy a intestinálnych angiodysplázií bola ďalej diskutovaná v odbornej literatúre a viaceré štúdie priniesli protichodné závery (2, 3, 4, 5). Zistenie, že náhrada stenotickej aortálnej chlopne vo väčšine prípadov viedla k vymiznutiu krvácania z GIT, podporilo súvislosť medzi týmito dvoma patologickými stavmi (6). Dnes je už známe, že krvácanie pri Heydeho syndróme (HS) vzniká na podklade získanej koagulopatie (von Willebrandov syndróm, typ 2A, vWS-2A), ku ktorej v prevažnej miere prispieva zmena prúdenia krvi cez stenotickú aortálnu chlopňu. Aortálna stenóza (AS) je najčastejšia chlopňová chyba vo vyššom veku, vznikajúca na podklade chronického zápalu s hrubnutím a kalcifikáciou cípov aortálnej chlopne. Prevalencia kritickej aortálnej stenózy je 1 – 2 % vo veku 75 rokov a 6 % vo veku 85 rokov (4). Angiodysplázie sa môžu nachádzať v ktorejkoľvek časti tráviaceho traktu, najčastejšie v caecum a colon sigmoideum, avšak až u 80 % pacientov sú asymptomatické (7). Sú považované za častú príčinu krvácania z GIT u starších ľudí (4), náhodne ich nachádzame u 3 % pacientov nad 65 rokov kolonoskopicky vyšetrovaných pre inú príčinu ako krvácanie (8). Prevalencia HS nie je známa a je pravdepodobné, že časť prípadov s miernejším klinickým priebehom nemusí byť

odhalená. Príčinou môže byť diagnostikovanie AS až v neskorom symptomatickom štádiu a neodhalenie príčiny miernej anémie rutinnými diagnostickými postupmi.

Etiopatogenéza Heydeho syndrómu

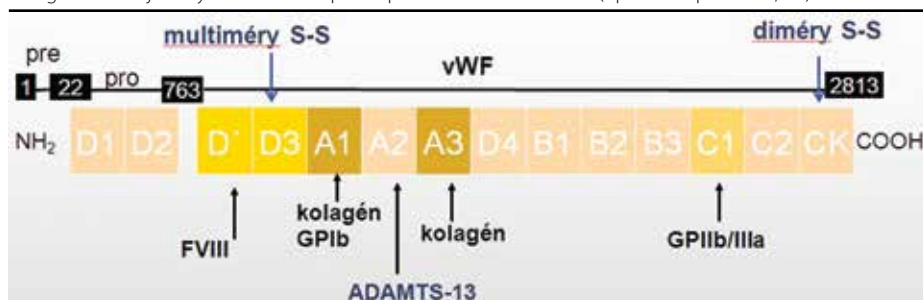
Signifikantná súvislosť medzi AS a krvácaním z GI angiodysplázií bola potvrdená v retrospektívnych prácach (4, 5), pričom štatisticky významný faktor ich súčasného výskytu bol vyšší vek pacienta. Ako možné príčiny HS sa v literatúre spomínajú: chronická hypoxia pri AS vedúca k reflexnej vazodilatacii v črevnej stene so vznikom ektázií (9) a zmenené pulzové vlny pri AS (2, 4). Heydeho syndróm však môže byť len následkom navzájom nesúvisiacej degenerácie aortálnej chlopne a tkanív črevnej steny vo vyššom veku (10). Predovšetkým v miestach, kde submukózne vény prenikajú cez hladkú svalovinu čreva, môže dochádzať k ich chronickej intermitentnej obštrukcii, čo spôsobuje progresívnu dilatáciu prekapilárnych sfinkterov, vedúcu k priamemu toku krvi z arteriál do venúl a vzniku dilatovaných cievnych štruktúr (11).

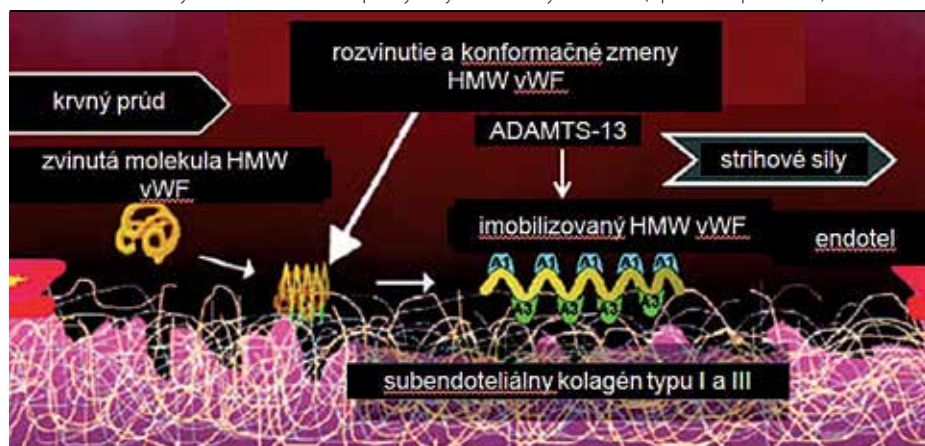
Porucha hemostázy pri HS: von Willebrandov syndróm, typ 2A

Krvácanie pri Heydeho syndróme vzniká na podklade získaného deficitu vysokomolekulových multimérov von Willebrandovho faktora (vWF), ktoré sú nevyhnutné na zabezpečenie fyziologickej hemostázy.

Von Willebrandov faktor je adhezívny glykoproteín, syntetizovaný endotelom a megakaryocyty, ktorý v krvi cirkuluje vo forme multimérov s rôznou molekulovou hmotnosťou (1000 – 20 000 kDa), obrázok 1. Vysokomolekulové multiméry vWF majú dôležité postavenie v primárnej hemostáze, kde väzbou s GP Ib/V/IX trombocytov umožňujú ich adhéziu na subendotel cievnej steny. Von Willebrandov faktor je tiež nosičom koagulačného faktora VIII, ktorý je touto väzbou chránený pred predčasnou proteolýzou proteínom C. Túto funkciu plnia všetky molekuly vWF nezávisle od ich molekulovej hmotnosti. VWF sa uplatňuje aj v aktivácii a agregácii trombocytov a interaguje s viacerými koagulačnými faktormi (12, 13, 14).

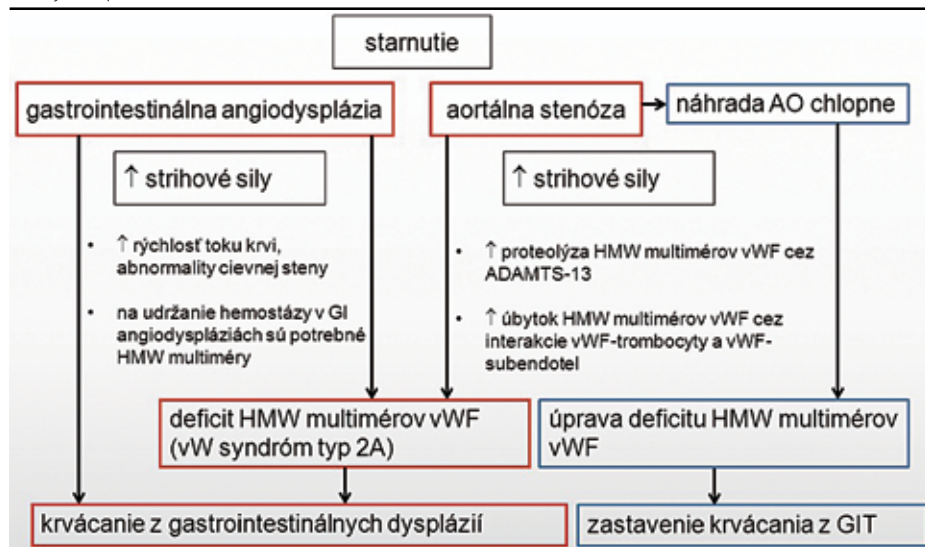
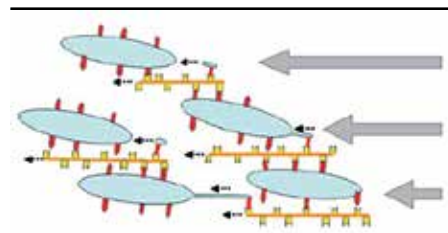
Obrázok 1. Von Willebrandov faktor. Znárodné miesta jeho väzby na receptory trombocytov, kolagén cievnej steny a miesto štiepenia proteázou ADAMTS-13 (upravené podľa 15, 16)



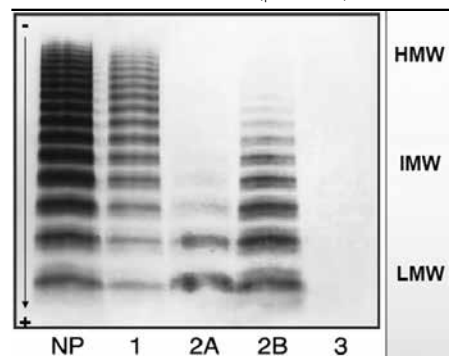
Obrázok 2. Zmeny konformácie vWF pri vysokých strihových silách (upravené podľa 22)

Bolo zistené, že vplyvom vysokých strihových síl pri prúde krvi cez stenotickú aortálnu chlopňu dochádza k nadmernej proteolytickej degradácii vysokomolekulových multimérov vWF špecifickou metaloproteázou ADAMTS-13. Tento enzým normálne zabezpečuje štiepenie vWF v doméne A2 a má najvyššiu afinitu práve k veľkým multimérom. Jeho aktivita sa významne zvyšuje pri vysokom šmykovom napätí alebo pri väzbe vWF na povrchy, keď dochádza k zmene konformácie vWF (17 – 20), obrázok 2. Strihové sily pri AS tiež podporujú vychytávanie vWF na trombocytoch a tvorbu doštičkových mikropartikulí (21), obrázok 3.

Následný úbytok vysokomolekulových foriem vWF, ktoré majú najväčší význam v primárnej hemostáze, je základom vzniku koagulopatie pri Heydeho syndróme (24). Tieto zmeny predisponujú ku krvácaniu z GI angiodysplázií, keďže práve veľké multiméry sú kľúčové na udržanie hemostázy v abnormálnej mikrocirkulácii čreva s vysokými strihovými silami (24, 25, 26, 27, 28). Patogenéza Heydeho syndrómu je znázornená na obrázku 4.

Obrázok 4. Patogenéza Heydeho syndrómu. Znázornená je aj možnosť jeho liečby náhradou aortálnej chlopne (25, 26)**Obrázok 3.** Tvorba doštičkových mikropartikulí s vychytávaním vWF pri vysokých strihových silách (23)

uzatváracieho času signalizuje poruchu na úrovni trombocytov alebo vWF. Toto vyšetrenie sa javí ako mimoriadne vhodný skríningový test na odhalenie HS, nakoľko simuluje cirkulačné pomery v angiodyspláziách (25, 26). *Hladina antigénu vWF (vWF:Ag)*, stanovená imunoelktroforézou alebo metódou ELISA, môže byť pri Heydeho syndróme normálna alebo len mierne znížená a nemusí túto poruchu odhaliť. Naproti tomu vyšetrenie *ristocetín kofaktorovej aktivity vWF (vWF:RiCo)*, založené na schopnosti vWF viazať sa na trombocyty v prítomnosti aglutinujúcej látky ristocetínu, prednostne rozoznáva vysokomolekulové formy vWF a je pre Heydeho syndróm špecifickejšie. Pre vWS typ 2A je charakteristická diskrepancia medzi výraznejším znížením vWF:RiCo oproti vWF:Ag a pomer vWF:RiCo/vWF:Ag $\leq 0,6$. *Kolagén-viažuca aktivita vWF (vWF:CBA)* je taktiež pomerne citlivá na deficit veľkých multimérov a pri type 2A býva znížená. V závislosti od stupňa poruchy, vzhľadom na sekundárny deficit faktora VIII môžeme nachádzať aj predĺžené hodnoty APTT a zníženie aktivity FVIII, avšak tieto parametre môžu byť pri vWS 2A úplne v norme (na koagulačných funkciách vWF sa podieľajú všetky typy jeho multimérov). *Elektroforéza multimérov vWF* v plazme a trombocytoch odhalí, či ide o kvantitatívny deficit všetkých foriem alebo o kvalitatívnu poruchu s deficitom veľkých multimérov vWF, a slúži na potvrdenie podtypu 2A (12, 13, 14, 29), obrázok 5.

Obrázok 5. Elektroforéza multimérov vWF. Pre podtyp 2A von Willebrandovho syndrómu je charakteristický úbytok vysokomolekulových foriem vWF. NP – normálna plazma, HMW, IMW, LMW – multiméry s vysokou, strednou a nízkou molekulovou hmotnosťou (podľa 30)

Liečba

V terapii pacienta s Heydeho syndrómom je indikovaná *chirurgická náhrada stenotickej aortálnej chlopne*, ktorá je riešením poruchy hemostázy – získaného vWS. Bolo zistené, že táto liečba je podstatne účinnejšia v zastavení krvácania z GIT oproti chirurgickým výkonom na čreve, po ktorých pacienti následne krvácali z iných častí tráviaceho traktu. Po náhrade aortálnej chlopne taktiež dochádza k dlhodobej úprave laboratórnych parametrov vWF (4, 6, 24, 28). Pri akútnom krvácaní je na špecifickú liečbu vWS možné použiť *koncentrát s obsahom vWF a FVIII* a preparáty *desmopresínu*, ktorých účinok je založený na schopnosti zvýšiť uvoľňovanie vWF z Weibelových-Paladeho granúl endotelových buniek. V literatúre sa však uvádza nedostatočná klinická odpoveď na túto liečbu (30). Konzervatívna terapia pacienta s HS ďalej zahŕňa *antifibrinolytiká, suplementáciu železa, transfúziu liečbu, endoskopické oštieenie tráviaceho traktu pri ťažkom opakovanom krvácaní a kombinovanú hormonálnu liečbu*, ktorej mechanizmus účinku nebol jednoznačne objasnený (25).

Záver

Stenóza aortálnej chlopne a sideropenická anémia sú pomerne časté diagnostické nálezy u starších ľudí. Porucha hemostázy v zmysle získaného von Willebrandovho syndrómu, prítomnosť krvácajúcich gastrointestinálnych angiodysplázií a vzájomná súvislosť všetkých týchto patologických stavov však nemusia byť na prvý pohľad zrejmé. Je preto potrebné myslieť na Heydeho syndróm, jeho včasnú diagnostiku a správnu liečbu.

Podakovanie: Táto práca bola podporená projektmi APVV 0222-11 a Vega 1/0016/12.

Literatúra

- Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis (Letter). *N Engl J Med*. 1958;259:196.
- Greenstein RJ, McElhinney AJ, Reuben D, et al. Colonic vascular ectasias and aortic stenosis: coincidence or causal relationship? *Am J Surg*. 1986;151:347–51.
- Bhutani MS, Gupta SC, Markert RJ, et al. A prospective controlled evaluation of endoscopic detection of angiodysplasia and its association with aortic valve disease. *Gastrointest Endosc*. 1995;42:398–402.
- Pate GE, Chandavimol M, Naiman SC, et al. Heyde's syndrome: a review. *J Heart Valve Dis*. 2004;13:701–12.
- Pate GE, Mulligan A. An epidemiological study of Heyde's syndrome: an association between aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *J Heart Valve Dis*. 2004;13:713–6.
- King RM, Pluth JR, Giuliani ER. The association of unexplained gastrointestinal bleeding with calcific aortic stenosis. *Am Thorac Surg*. 1987;44:514–6.
- Hochter W, Weingart J, Kuhner W, et al. Angiodysplasia in the colon and rectum. Endoscopic morphology, localisation and frequency. *Endoscopy*. 1985;17:182–5.
- Veyradier A, Balian A, Wolf M, et al. Abnormal von Willebrand factor in bleeding angiodysplasias of the digestive tract. *Gastroenterology*. 2001;120:346–53.
- Luckraz H, Hashim S, Ashraf S. Aortic stenosis and angiodysplasia in the elderly: common things occur commonly? *Interactive Cardiovasc Thorac Surg*. 2003;2:526–8.
- Sucker C. The Heyde syndrome: proposal for a unifying concept explaining the association of aortic valve stenosis, gastrointestinal angiodysplasia and bleeding. *Int J Cardiol*. 2007;115:77–8.
- Boley SJ, Sammartano R, Adams A, et al. On the nature and etiology of vascular ectasias of the colon. Degenerative lesions of aging. *Gastroenterology*. 1997;72:650–660.
- Kubisz P, et al. *Hematológia a transfuziológia*. Bratislava: Grada Slovakia; 2006.
- Pecka M, et al. *Praktická hematologie. Laboratorní metody*. Český Těšín: Nakladatelství Infinity art; 2010.
- Sakalová A, Bátorová A, Mistrík M, et al. *Klinická hematológia*. Martin: Vydavateľstvo Osveta; 2010.
- Biner B. Von Willebrand factor and von Willebrand disease. *Haema*. 2005;8:405–418.
- Baronciani L, Mannucci PM. The molecular basis of von Willebrand disease. In: Provan D, Gribben J, eds. *Molecular Hematology*. 2nd ed. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2005:324:199–209.
- Shim K, Anderson PJ, Tuley EA, et al. Platelet-VWF complexes are preferred substrates of ADAMTS13 under fluid shear stress. *Blood*. 2008;111:651–7.
- Leibovitz E, Harpaz D, Elly I, et al. Persistent anemia in otherwise asymptomatic severe aortic stenosis: a possible indication for valve replacement? *Isr Med Assoc J*. 2004;6:400–2.
- Pareti FI, Lattuada A, Bressi C, et al. Proteolysis of von Willebrand factor and shear stress-induced platelet aggregation in patients with aortic valve stenosis. *Circulation*. 2000;102:1290–5.
- Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood*. 1996;87:4235–4244.
- Chow TW, Hellums JD, Moake JL, et al. Shear stress induced von Willebrand factor binding to platelet glycoprotein Ib initiates calcium influx associated with aggregation. *Blood*. 1992;80:113–120.
- Reininger AJ. Function of von Willebrand factor in haemostasis and thrombosis. *Haemophilia*. 2008;14(Suppl 5):11–26.
- Alvarez MT, Jimenez-Yuste V, Gracia J, et al. Acquired von Willebrand syndrome. *Haemophilia*. 2008;14(4):856–858.
- Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2003;349:343–9.
- Warkentin TE, Moore JC, Anand SS, et al. Gastrointestinal Bleeding, Angiodysplasia, Cardiovascular Disease, and Acquired von Willebrand Syndrome. *Transfus Rev Med*. 2003;17:272–286.
- Warkentin TE, Moore JC. Heyde's syndrome: From controversy to mainstream. *Thromb Haemost*. 2010;103:251–253.
- Massyn MW, Khan SA. Heyde syndrome: a common diagnosis in older patients with severe aortic stenosis. *Age and Aging*. 2009;38:267–270.
- Panzer S, Eslam RB, Schneller A, et al. Loss of highmolecular weight von Willebrand factor multimers mainly affects platelet aggregation in patients with aortic stenosis. *Thromb Haemost*. 2010;103:408–414.
- Škorňová I, Staško J, Holý P, et al. Analýza multimérov von Willebrandovho faktora pri von Willebrandovej chorobe. *Vask. Med*. 2014;6(1):32–34.
- Sadler JE. Aortic stenosis, von Willebrand factor, and bleeding. *N Engl J Med*. 2003;349:343–9.

MUDr. Radoslava Šimonová
Klinika hematológie a transfuziológie
JLF UK a UNM
Kollárova 2, 036 59 Martin
simonova@jfm.uniba.sk

