

REPORTE DE UN CASO:

SÍNDROME DE HEYDE

Dr. Oscar Talledo Quaglino*, Dr. César Augusto De Las Casas S.**, Dra. Lizbeth Cahuayme Z.***.

RESUMEN

Se presenta un caso clínico del Síndrome de Heyde. Paciente mujer de 85 años con estenosis valvular aórtica severa y anemia por sangrado digestivo debido a una malformación arteriovenosa. Se le realiza un reemplazo de válvula aórtica y no se observa recurrencia de la anemia o sangrado digestivo en el seguimiento a un año. Nosotros revisamos la bibliografía publicada sobre este tema y discutimos la fisiopatología y las implicancias clínicas de esta entidad en pacientes susceptibles de tener un Síndrome de Heyde.

PALABRAS CLAVE: *Síndrome de Heyde, Estenosis Aórtica, Malformación arteriovenosa*

SUMMARY

A case of Heyde's Syndrome is presented. An 85 year old female with diagnosis of severe aortic valve stenosis and anemia caused by gastrointestinal bleeding due to arteriovenous malformation. We performed an aortic valve replacement, the patient has not had recurrent anemia or evidence of gastrointestinal bleeding after one year of follow up. We review the bibliography on this syndrome and we discuss the pathophysiology and the clinical implications.

KEY WORDS: *Heyde's Syndrome, Aortic stenosis, Arteriovenous malformation*

INTRODUCCION

El Síndrome de Heyde esta descrito como la asociación entre Estenosis Valvular Aórtica (EA) y sangrado por Malformación Arteriovenosa (MAV) del tracto gastrointestinal 1. Hay numerosos casos reportados en la literatura médica describiendo la resolución del sangrado gastrointestinal después del reemplazo de la válvula aórtica en pacientes con EA^{3,8,9,10}. Recientemente se ha propuesto a la enfermedad de von Willebrand (vW) adquirida tipo 2A como una explicación de la diátesis hemorrágica^{5,6,7,8,9} pero estudios prospectivos son necesarios para determinar si estos disturbios hemostáticos deberían ser tomados en cuenta en la indicación del reemplazo de la válvula aórtica .

CASO CLINICO

Paciente mujer de 85 años con un tiempo de enfermedad de aproximadamente 5 años caracterizado por angina, síncope en tres ocasiones (el último ocasionó trauma de cabeza con hematoma periauricular y parietal), disnea a pequeños esfuerzos (subir 2 escalones a la camilla de examen) que aumenta en los últimos meses y angina que calma con nitratos. El electrocardiograma muestra isquemia subendocárdica. Se le realizó una ecocardiografía trans torácica que mostró una gradiente de presión trans aórtica máxima de 95 mmHg y gradiente media de 57 mmHg con área aórtica (Gorlin) 0.52 cm² y una resistencia aórtica de 721 dyn cm s-5, función ventricular al límite normal. La cineangiografía coronaria fue normal.

Se hace el diagnóstico de estenosis aórtica severa y se programa para el reemplazo de la válvula pero dentro de los exámenes pre operatorios se encuentra una hemoglobina en 8.3 gr/dl y una lámina periférica y constantes corpusculares compatibles con anemia

(*): Cirujano Cardiovascular y Tórax. Jefe del Departamento de Cirugía Clínica Angloamericana.

Cirujano Cardiovascular y Tórax Clínica San Felipe.

(**): Oncólogo Hematólogo. Clínica Angloamericana.

(***): Medico asistente Clínica Angloamericana.

microcítica de tipo ferropénica. Se muestran los resultados de laboratorio:

Valores normales

VCM: 77.1	um ³	(82-98)
HCM: 23.7	pg	(27-32)
CHCM: 30.7	g/dl	(39-35)
R.D.W: Índice de anisocitosis:	17.9	(11.5-14)
Ferritina:	54 ng/ml	(24-160)
Transferrina:	420 ug/dl	(250-400)
Saturación de transferrina:	10.2 %	(25-50%)
Vitamina B12:	332 pg/ml	(200-1000)
Frotis periférico: microcitosis, hipocromía, anisocitosis		

Se estudia la causa de la anemia y se le realiza una endoscopia digestiva alta que mostró angiodisplasia en el fondo gástrico y en la segunda porción del duodeno. La colonoscopia fue normal. La paciente recibe tratamiento médico ingresa a sala de operaciones para el reemplazo de la válvula aórtica con prótesis biológica de pericardio bovino número 19 previa transfusión de paquetes globulares. La hemoglobina pre operatoria fue de 10.7 gr/dl y la post operatoria de 10.6 gr/dl. La ecografía trans torácica post operatoria inmediata muestra una disminución del gradiente trans valvular aórtico a un valor máximo de 18 mmHg y una gradiente media de 14 mmHg, mostrando una prótesis aórtica normofuncionante. La paciente evoluciona con mejoría sintomática de la disnea y angina y ya no ha vuelto a presentar síncope. El seguimiento se realiza periódicamente y al año su hemoglobina es 11.7 gr/dl y no hay evidencia de sangrado gastrointestinal.



Figura 2: Angiodisplasia Gástrica, fuente de sangrado digestivo. (Endoscopia Digestiva Alta)

DISCUSION

En 1958, Heyde reportó una asociación entre sangrado gastrointestinal y estenosis aórtica calcificada¹. Galloway y col fueron entre los primeros en demostrar angiográficamente malformaciones vasculares en el colon derecho en pacientes con EA y hemorragia digestiva baja de causa oscura². Se han postulado muchos mecanismos para la explicación de esta asociación. Una teoría inicial sugería que la arteritis sífilítica podría causar sangrado de los vasos mesentéricos pequeños, pero esto fue abandonado porque esta presentación es muy rara¹². Weaver y col. sostuvieron la hipótesis que una anomalía del tejido conectivo podría causar tanto la MAV y la EA, sin embargo la ausencia de la MAV en EA congénita hace esta teoría menos probable¹⁰. Otra explicación frecuentemente citada es que la estenosis de la válvula aórtica causa isquemia de la mucosa gastrointestinal produciendo necrosis y sangrado de la MAV, sin embargo debido a que el gasto cardiaco solo es comprometido durante los últimos estadios de la EA, esto no explicaría lo que ocurre con la mayoría de pacientes. Otras potenciales explicaciones incluyen la embolización de colesterol a partir de la válvula estenótica, la vasodilatación mediada por hipoxia que induce al sistema nervioso



Figura 1: Válvula aórtica con estenosis severa (Foto Intra-operatoria)

simpático, o un proceso senescente que puede afectar ambos órganos¹³.

Una de las teorías más estudiadas de la etiología de esta asociación plantea que la válvula estenótica produciría una coagulopatía adquirida al causar fraccionamiento traumático y por ende anomalías en la función del multímero conocido como factor de von Willebrand. Esta teoría fue inicialmente propuesta en 1992 por Warkentin y col.⁵, y otros estudios se han realizado desde entonces^{6,7,8,9} validándola.

El factor de von Willebrand (vW) es secretado por las células endoteliales y circula en la sangre como una proteína multimérica gigante que media la adhesión plaquetaria a los sitios de daño vascular⁶. Defectos hereditarios pueden comprometer esta función y causar varias formas de enfermedad de vW. Estas formas de Enfermedad de vW se clasifican en tipo I, por deficiencia cuantitativa (80%), tipo II, por fraccionamiento de la macromolécula, que puede ser en dos sitios diferentes de la molécula denominándose IIa o IIb, y tipo III, el más raro, en la que el factor de vW se encuentra ausente y es de tipo recesivo.

Recientemente se plantea que la enfermedad de vW puede adquirirse denominándose Síndrome de von Willebrand adquirido. Esto sucede con menos frecuencia que las hereditarias pero son igualmente serias y se pueden presentar secundariamente a la presencia de defectos ventriculares septales, ducto arterioso persistente y estenosis aórtica¹¹.

En la formación de nuevos trombos o durante el normal uso y desgaste en la circulación, los largos multímeros del factor de vW son cortados por la metaloproteasa plasmática ADAMTS¹³, que actúa especialmente en situaciones de alta fricción y stress en la sangre. En los casos de estenosis aórtica, estas situaciones se encuentran patológicamente incrementadas lo que aumenta la susceptibilidad de la macromolécula de ser cortada por la proteína ADAMTS 13 y de causar el Síndrome de von Willebrand adquirido tipo II^a 9,11. Veyradier y col. demostraron en un estudio prospectivo que la ausencia de los grandes multímeros de vW, puede causar sangrado de angiodisplasias gastrointestinales⁷.

Recientemente Vicentelli y col reportan que el 21% de sus pacientes con EA presento sangrado de piel o mucosas en los 6 meses previos a la cirugía y la mayoría presento anomalías in vitro en la estructura y función del factor de vW⁹. Es más, el promedio de la gradiente de presión transvalvular aórtica correlaciono con la disminución en el porcentaje de los multímeros grandes del factor de vW, sugiriendo que la proteólisis por ADAMTS¹³ inducida por la fricción de stress en la EA tiene un rol primario en la patogénesis del síndrome adquirido de vW⁹. La

correlación entre la severidad de la EA y la presencia de vW adquirido fue corroborada por los resultados del reemplazo de válvula. Se observo que los pacientes con menor cantidad de multímeros grandes y normales en el pre operatorio, presentaron el mayor sangrado en el intra operatorio. Luego de la operación de reemplazo valvular aórtico se observo en cada caso un aumento en el número de multímeros grandes normales y también los índices de laboratorio de la función del factor de vW II se normalizo desde el primer día de post operatorio, hallazgo consistente con el tiempo de vida media del factor de vW in vivo que es de 12-20 horas. Más aun se observo que de persistir la estenosis aórtica por un mismatch entre el paciente y la prótesis hubo recurrencia de anomalías en el factor de vW. Los autores concluyen que el síndrome de vW adquirido es consecuencia de la EA y se asocia a síntomas de sangrado gastrointestinal o incremento en la pérdida de sangre en el acto operatorio (no corregible con desmopresina y/o concentrados de factores de coagulación), y también concluyen que la recurrencia del sangrado digestivo puede indicar persistencia de estenosis valvular^{9,11}.

Batur y col, recientemente establecen una significativa asociación entre MAV y EA y concluyen que los pacientes que se presentan con sangrado gastrointestinal particularmente aquellos en los que no se halla una causa durante las evaluaciones endoscópicas iniciales, deberían tener un examen cuidadoso para determinar la existencia de un soplo sistólico¹⁰. En sangrado digestivo masivo debido a MAV, muchas veces se requiere la resección del intestino, sin embargo en el Síndrome de Heyde se debe de considerar el reemplazo de válvula aórtica como tratamiento¹⁰. Numerosos autores han reportado cese del sangrado gastrointestinal después del reemplazo de la válvula aórtica^{2,8,9,10,11}. King et al mostro que la resección intestinal fue exitosa en prevenir el sangrado gastrointestinal en solo 5% de los pacientes con MAV comparado con el 93 % de efectividad con el reemplazo valvular¹².

Las guías para el manejo de pacientes con enfermedad valvular cardiaca del American College of Cardiology y de la American Heart Association establecen que pacientes con angina, disnea, y/o sincope incrementan su sobrevida después del reemplazo de la válvula aórtica y aunque hay una sección especial para el paciente adulto mayor no se discute el sangrado gastrointestinal como indicación de reemplazo de válvula aórtica¹⁴. Con los nuevos estudios y avances en el entendimiento de la fisiopatología de esta entidad, el Síndrome de Heyde es un tópico que definitivamente amerita ser considerado en la evaluación de estos pacientes.

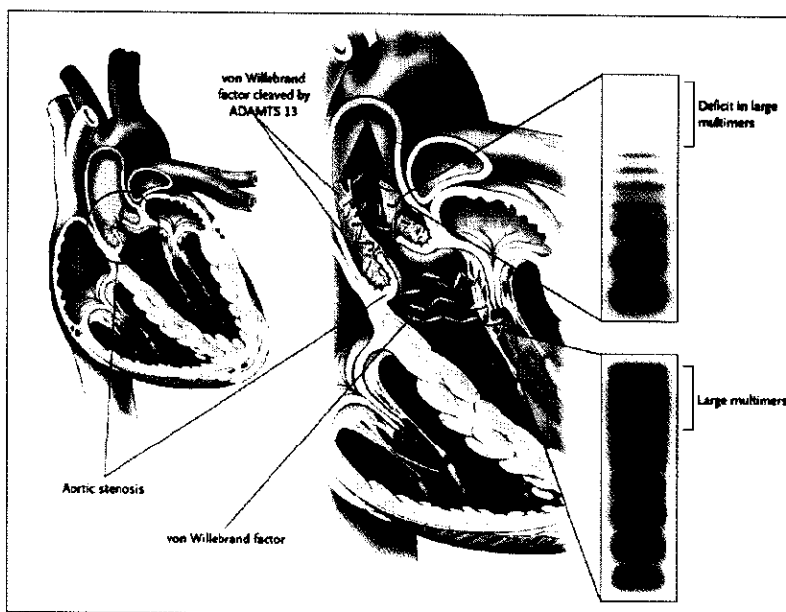


Figura 3: Mecanismo fisiopatológico propuesto en el Síndrome de Heyde. (SADLER, Aortic stenosis, von Willebrand factor and bleeding . *N Engl Med* 2003; 349; 4: 323-325).

CONCLUSIONES

El Síndrome de Heyde es una entidad reconocida que consiste en la asociación de estenosis valvular aórtica y sangrado digestivo a través de malformaciones arteriovenosas. Esto se debería probablemente a que la EA causa un Síndrome de von Willebrand adquirido que explicaría un sangrado digestivo.

De la revisión del tema derivan las siguientes implicancias:

1. El sangrado gastrointestinal no representa contraindicación para el reemplazo de la válvula aórtica y la posible necesidad de anticoagulación post operatoria pues se ha demostrado que el sangrado desaparece al ser reemplazada la válvula aórtica estenótica.
2. En todo sangrado gastrointestinal por angiodisplasia debe investigarse la posibilidad de coexistencia de una estenosis valvular aórtica.
3. En cirugía general la presencia de estenosis aórtica durante el riesgo quirúrgico debe alertar sobre la posible tendencia al sangrado (no corregible) a causa de una enfermedad de von Willebrand adquirido.
4. El reemplazo de la válvula aórtica por estenosis corrige la enfermedad de von Willebrand adquirido.
5. Un persistente aumento de gradiente de presión trans aórtica post operatorio por prótesis pequeña puede ocasionar recurrencia de von Willebrand adquirido.
6. Von Willebrand adquirido manifestado por sangrado gastrointestinal en pacientes con estenosis valvular aórtica puede constituirse en indicación extracardiaca de reemplazo de válvula aórtica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med* 1958 259: 456
2. Cappell MS, Lebowitz O. Cessation of recurrent bleeding from gastrointestinal angiodysplasia after aortic valve replacement. *Ann Intern Med* 1986; 105 (1): 54-7
3. Scheffer SM, Leatherman LL. Resolution of Heyde's syndrome of aortic stenosis and gastrointestinal bleeding after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 1986 (42): 477-480
4. Imperiale TF, Ronsahoff DF. Aortic stenosis, idiopathic gastrointestinal bleeding, and angiodysplasia: is there an association? *Gastroenterology* 1988 (95) 1670-6
5. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic Stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet* 1992; 340: 35-37
6. 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 102:1290-1295
7. Veyradier A, Balian A, Wolf M et al. Abnormal von Willebrand factor in bleeding angiodysplasias of the digestive tract. *Gastroenterology* 2001; 120: 345-353
8. Warkentin TE. Gastrointestinal Angiodysplasia and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002; 347: 858-859
9. Vincentelli A, Susen S, Le Toerneau T, et al. Acquired von Willebrand Syndrome in aortic stenosis. *N Engl Med* 2003; 349: 343-9
10. Batur P, Stewart WJ, Isaacson JH. Increased prevalence of aortic stenosis in patients with AVMs of the gastrointestinal tract in Heyde Syndrome. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1821-1824
11. Sadler JE. Aortic stenosis, von Willebrand factor and bleeding. *N Engl Med* 2003; 349; 4: 323-325
12. King RM, Pluth JR, Giuliani ER. The association of unexplained gastrointestinal bleeding with calcific aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 514-516
13. Apostolakis K, Doering C, Kantartis M, et al. Calcific aortic valve stenosis and angiodysplasia of the colon: Heyde Syndrome, report of two cases. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1990; 38: 374-376
14. Bonow RO, Carabello B, De León AC, et al. ACC/AHA guidelines for management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 1486-1588.