

Aleksandar Gavrić<sup>1</sup>, Borut Štabuc<sup>2</sup>

## Krvavitev iz prebavne cevi pri bolnikih z aortno stenozo – Heydejev sindrom

*Gastrointestinal Bleeding in Patients with Aortic Stenosis – Heyde's Syndrome*

### IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: aortna stenoza, Heydejev sindrom, gastrointestinalna krvavitev, angiodisplazije, von Willebrandov sindrom

Heydejev sindrom sestavlja triada – aortna stenoza, pridobljena koagulopatija in anemija zaradi krvavitve iz gastrointestinalnih angiodisplazij. Sindrom je značilen za starejše bolnike, ki so zaradi pridobljene sekundarne koagulopatije bolj nagnjeni h krvavitvi iz angiodisplazij kot bolniki brez aortne stenoze. Je redek vzrok pomembne krvavitve iz prebavne cevi in moramo nanj pomisliti, kadar z običajnimi diagnostičnimi postopki ne ugotovimo pogostejših vzrokov za krvavitev. Najučinkovitejše zdravljenje je zamenjava aortne zaklopke. Opisujemo zgodovino, patofiziološko ozadje, diagnostiko in zdravljenje Heydejevega sindroma.

### ABSTRACT

KEY WORDS: aortic stenosis, Heyde's Syndrome, gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, von Willebrand syndrome

Heyde's syndrome refers to a triad of aortic stenosis, acquired coagulopathy, and anemia due to bleeding from intestinal angiodysplasia. The syndrome is common among elderly patients who are more prone to bleeding from intestinal angiodysplasia due to secondary coagulopathy compared to the patients without aortic stenosis. It is a rare cause of gastrointestinal bleeding and should be considered in every patient when multiple attempts to diagnose the causes of bleeding were unsuccessful. The most effective, although not yet widely accepted, treatment of choice is aortic valve replacement. We describe the history, pathophysiology, diagnosis, and treatment of Heyde's syndrome.

<sup>1</sup> Aleksandar Gavrić, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana; aleksandar.gavri@gmail.com

<sup>2</sup> Prof. dr. Borut Štabuc, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

Heydejev sindrom zajema aortno stenozo, pridobljeno koagulopatijo ter anemijo zaradi krvavitev iz gastrointestinalnih angiodisplazij in je lahko vzrok nepojasnjene krvavitve iz prebavne cevi. Za slednjo so značilne ponavljajoče se ali vztrajajoče krvavitve iz prebavne cevi, pri katerih s prvim endoskopskim pregledom ne odkrijemo vzroka krvavitve. Ne smemo je mešati s prikrito krvavitvijo iz prebavne cevi, o kateri govorimo, kadar imamo pozitiven rezultat testa blata na prikrito krvitev, vendar na blatu makroskopsko ni opaziti krvi (1). Glede na anatomsko lokacijo krvavitve delimo na krvavitve iz zgornje, srednje in spodnje prebavne cevi. Najpogostejši vzroki prikrite krvavitve iz zgornjih prebavil po pogostnosti so: peptična razjeda, ezofagitis, varice požiralnika, angiodisplazije in polipi (2, 3). Krvavitev iz spodnje prebavne cevi je manj pogost vzrok nepojasnjene krvavitve. Najpogostejša vzroka nepojasnjene krvavitve tako iz spodnjih kot srednjih prebavil sta angiodisplazije ali malignom. V primeru ponavljajočih se nepojasnjenih krvavitev, ki jih ni mogoče pojasniti z gastroskopijo in s kolonoskopijo, so potrebni dodatni diagnostični postopki, in sicer enteroskopija in kapsulna endoskopija (4). Edward C. Heyde je leta 1958 prvi opisal deset bolnikov z aortno stenozo (AS) in s pridruženo krvavitvijo iz prebavil neznanega vzroka (5). Pogostost Heydejevega sindroma ni natančno določena, saj veliko blagih oblik sindroma ostaja neodkritih (6). Angiodisplazije so pri starejših bolnikih pogostejši vzrok krvavitev iz tankega črevesa kot pri mlajših od 65 let (1).

## OPREDELITEV HEYDEJEVEGA SINDROMA

Kanadski zdravnik dr. Heyde je leta 1958 v pismu za *The New England Journal of Medicine* zapisal: »V zadnjih desetih letih sem obravnaval vsaj deset bolnikov s kalcinirano aortno stenozo in pridruženo nepojasnjeno obsežno gastrointestinalno

krvavitvijo. Zdi se mi, da imajo ljudje s to boleznijo pogosteje težave s krvavitvijo iz prebavil v primerjavi z ljudmi brez stenotične zaklopke.« (5).

Istege leta je Goldman poročal o trikrat večji incidenci krvavitev iz prebavne cevi pri bolnikih z AS v primerjavi s pričakovano incidenco krvavitev pri opazovani starosti (7). Leta 1965 je Cattell menil, da je izvor krvavitev pri bolnikih z AS najverjetneje lezija v ascendentnem kolonu, zato je upravičena terapija vztrajajoče anemije pri teh bolnikih desna kolektomija (8). Skoraj tri desetletja kasneje so ugotovili, da gre za krvavitev iz submukoznih angiodisplazij (9). Warkentin je s sodelavci leta 1992 pojasnil hemoragično diatezo bolnikov s Heydejevim sindromom (10).

## HEMORAGIČNA DIATEZA IN ANGIODISPLAZIJE PRI HEYDEJEVEM SINDROMU

Pri pretoku skozi stenotično aortno zaklopko prihaja do velikih strižnih sil, kar povzroči strukturne spremembe von Willebrandovega faktorja (vWF) (7). Gre za globularni glikoprotein, ki kroži v krvni plazmi in ima pomembno vlogo v primarni fazi strjevanja krvi. Ob poškodbi endotelija omogoča adhezijo trombocitov na endotelij in njihovo agregacijo (11).

Spremenjena molekula vWF postane ranljiva za delovanje proteolitičnega encima ADAMTS-13 (12). Posledično znižana koncentracija težko molekularnega vWF poveča tveganje za krvavitev (13).

Poleg zmanjšanja težko molekularnega vWF pride pri bolnikih z AS do zmanjšanja števila trombocitov, kar je posledica povečane interakcije med trombociti in vWF. Nastanejo trombocitni mikroagregati, ki so nagnjeni k večji razgradnji in povečanemu očistku skozi ledvice. Laboratorijsko se to kaže v podaljšanem času krvavitve, ki se po zamenjavi zaklopke normalizira (14).

Po zamenjavi stenotične aortne zaklopke se pri bolnikih popravijo vrednosti težko

molekularnega vWF in trombocitov ter preneha krvavitve (15). Vincentelli in sodelavci so pokazali, da je stopnja aortne stenoze, merjena s tlačnim gradientom preko zaklopke, obratno sorazmerna z aktivnostjo vWF. Višji gradient pomeni nižji delež težko molekularnega vWF. Po zamenjavi aortne zaklopke začne vrednost težko molekularnega vWF naraščati že prvi dan po operaciji (16).

Pridobljena pomanjkljivost vWF je redka motnja. Poleg AS so med kardiološkimi vzroki prepoznani še hipertrofična kardiomiopatija z obstrukcijo odtoka, nekatere prirojene srčne napake in prisotnost mehanske podpore prekata pri bolnikih s srčnim puščanjem (17).

Angiodisplazije so žilne malformacije v mukozni in submukozni (18). Najpogosteje se nahajajo v ascendentnem kolonu in slepem črevesju, vendar se lahko pojavijo tudi v želodcu ter kjerkoli v tankem črevesju (19). V 80 % so asimptomatske.

Vzročna povezava med AS in angiodisplazijami še ni pojasnjena. Oba pojava sta pogosti posledici degenerativnih sprememb pri starostnikih. Nekateri avtorji sklepajo, da je lahko povezava med obema pojavoma le naključje zaradi hkratne senilne degeneracije tako aortne zaklopke kot črevesne sluznice (20).

Obstaja več teorij nastanka angiodisplazij. Predvideva se, da povzroči kronična hipoksija preko simpatikusa posredovano refleksno vazodilatacijo in relaksacijo gladkega mišičja, kar prispeva k razširitvi žilja v steni prebavne cevi (21). Po drugi teoriji naj bi hipoksijo sluznice povzročili holesterolni embolusi iz kalcinirane aortne zaklopke in povečana hitrost pulznega vala, ki je posledica stenotične zaklopke (22).

Krvavitve iz prebavne cevi je značilna le pri bolnikih s stenozo aortne in ne mitralne zaklopke (9). Nepojasnjena krvavitve iz prebavne cevi je prisotna pri 3 % bolnikov z AS (23).

## DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Na Heydejev sindrom moramo pomisliti pri bolniku z AS, ki ima pridruženo anemijo zaradi pomanjkanja železa in mu z endoskopsko preiskavo spodnje prebavne cevi ne ugotovimo izvora krvavitve. Sprva moramo diferencialno diagnostično izključiti še druge vzroke, ki lahko povzročijo podobne težave, zlasti maligno bolezen, celiakijo in pomanjkanje nekaterih hranil (npr. vitamin B12, folat). Gastrointestinalne angiodisplazije lahko diagnosticiramo z gastroscopijo, enteroskopijo in kolonoskopijo (24). Pri bolnikih, ki jim vzroka krvavitve ne uspejo odkriti z začetnimi preiskavami, izvedemo kapsulno endoskopijo. S to preiskavo lahko odkrijemo angiodisplazije v tankem črevesu, ki so vzrok prikritim krvavitvam iz črevesa v 30–40 % primerov. Pomanjkljivost te metode je nenadzorovano gibanje kapsule po tankem črevesu, zaradi česar lahko nekatere krvaveče lezije prezremo. Mesto črevesnih angiodisplazij določimo s selektivno angiografijo mezenteričnih arterij, vendar je glavna pomanjkljivost te preiskave, da jo moramo izvajati med epizodo aktivne krvavitve (24, 25). Rutinski testi za določitev von Willebrandove bolezni tipa 2A so najpogosteje normalni. Zlati standard za določanje vrednosti težko molekularnega vWF je gelska elektroforeza, vendar pa je ta preiskava draga in težko dostopna (26). Pri bolnikih z neprepoznavno krvavitvijo moramo ob postavitvi suma na Heydejev sindrom ultrazvočno pregledati aortno zaklopko (6). Pri starostnikih je pomembna tudi anamneza glede jemanja redne terapije. Pomemben vzrok krvavitve so lahko nesteroidni antiревmatiki, antiagregacijska zdravila in antikoagulacijska zdravila.

## ZDRAVLJENJE

Zamenjava aortne zaklopke je bila kot metoda izbora za zdravljenje bolnikov s Heydejevim sindromom predlagana že leta 1974, vendar krvavitve iz prebavne cevi, pri sicer asimptomatski AS, ni uradna indikacija za

poseg na zaklopki. Nekateri avtorji predlagajo zamenjavo zaklopke pri asimptomatskih bolnikih z AS in sideropenično anemijo (27). Znano je, da se pri bolnikih, ki so zdravljeni s kirurško resekcijo prizadetega dela črevesja, pojavijo ponovne krvavitve iz drugih lezij iz neodstranjenih delov prebavne cevi. Retrospektivna raziskava, v katero je bilo zajetih 91 bolnikov z aortno stenozo in nepojasnjeno kronično krvavitvijo iz prebavne cevi, je razkrila, da se je krvavitve popolnoma zaustavila pri 93 % bolnikov, ki so jim zamenjali zaklopko, v primerjavi s 5 % bolnikov, pri katerih so naredili abdominalno eksploracijo s pridruženo resekcijo črevesa ali brez nje (28). Laparotomija in gastrointestinalna kirurgija v obliki segmentne resekcije črevesja ali slepe desne kolektomije sta zato priporočeni metodi zdravljenja le v nekaterih primerih (27). Retrospektivni pregled 57 bolnikov klinike Mayo, ki so jim zamenjali stenotično aortno zaklopko in jih sledili 15 let, je pokazal ponovno krvavitve le pri 21 % bolnikov. Pri 45 bolnikih se ponovna krvavitve po posegu ni pojavila (79 % vseh bolnikov). V drugi raziskavi je bilo pri bolnikih, ki so prejeli biološko zaklopko, celokupno tveganje za ponovno krvavitve 15 %, medtem ko je bilo tveganje pri bolnikih, ki so prejeli mehansko zaklopko, višje, vse do 50 % (29). Zato se za vstavitve priporoča biološka zaklopka, ki ne potrebuje dolgotrajnega antikoagulantnega zdravljenja. Nekateri avtorji trdijo, da je tveganje za ponovno krvavitve pri bolnikih na antikoagulantni terapiji majhno (20). King je objavil serijo 14 bolnikov, od katerih jih je 11 dobilo mehansko zaklopko. Pri vseh operiranih bolnikih so krvavitve prenehale (28). Krvavitve po zamenjavi zaklopke je lahko posledica restenoze zamenjane zaklopke ali neujemajna umetne zaklopke z bolnikom (npr. vstavitve premajhne zaklopke), zaradi česar ostanejo pooperativni tlačni gradienti visoki kljub sicer normalno delujoči zaklopki (30). Opisani so že primeri bolnikov, ki so jim

aortno zaklopko zamenjali perkutano. Krvavitve so tudi pri teh bolnikih po posegu prenehale. Opisana metoda je dobra alternativa bolnikom, ki niso primerni kandidati za kirurško zamenjavo zaklopke (31). Pri bolnikih, ki močno krvavijo, se lahko izvede selektivna embolizacija med mezenterično angiografijo (32).

Pogosto se uporablja endoskopska laserska fotokoagulacija, ki ima dobre začetne rezultate, vendar se ponovne krvavitve pojavijo pri tretjini vseh bolnikov (33). V primeru pojavljajočih se krvavitve moramo izvajati zdravljenje s transfuzijo krvi (22).

Zdravljenje koagulopatije sestoji iz nadomeščanja faktorja VIII in koncentratov vWF ali dezmopresina (16). Dolgotrajno zdravljenje z dezmopresinom ali transfuzijami faktorjev koagulacije ni učinkovito (34). Nekateri avtorji priporočajo 20 mg oktreotida enkrat mesečno kot alternativo bolnikom, pri katerih kirurško zdravljenje ne odpravi krvavitve (30). Krvaveče angiodisplazije lahko zdravimo tudi s pomočjo kombinacije estrogena in progesterona, kar lahko zmanjša potrebo po transfuziji tudi za polovico (35).

Opisan je primer infekcijskega endokarditisa z *Enterococcus faecalis* po kolonoskopiji pri bolniku s Heydejevimi sindromom, zato je pri teh bolnikih smiselna antibiotična profilaksa pred kolonoskopskim posegom (36). Ker je incidenca bakteriemije po kolonoskopiji približno 4 %, se antibiotična profilaksa v rutinski uporabi pri bolnikih brez hibe zaklopke sicer ne priporoča (37). Obravnava bolnikov z zelo hudo AS in krvavitvijo iz prebavne cevi je zapletena in zahteva multidisciplinarni pristop.

## ZAKLJUČEK

Pri bolnikih z nepojasnenimi krvavitvami iz prebavne cevi moramo pomisliti na Heydejev sindrom in krvavitve iz angiodisplazij črevesa. V usmerjenem diagnostičnem postopku je treba potrditi ali ovreči pomembno aortno stenozo ter žilne spremembe na

sluznici črevesa. Odločitev o najprimernejšem zdravljenju je pogosto težavna. Zamenjava stenotične zaklopke lahko popolnoma odpravi krvavitev iz prebavne cevi, pri nekaterih bolnikih pa so potrebni številni endoskopski posegi ali dolgotrajno zdrav-

ljenje s transfuzijami. Pri sprejemanju odločitev o obravnavi bolnika s Heydejevim sindromom običajno sodelujejo hematologi, kardiologi, srčni kirurgi in gastroenterologi.

---

## LITERATURA

1. Mrevlje Ž, Štabuc B. Occult obscure gastrointestinal bleeding – Heyde's syndrome. *Gastroenterolog.* 2010; 2010 (14): 31–5.
2. Lewis BS, Wenger JS, Waye JD. Small bowel enteroscopy and intraoperative enteroscopy for obscure gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 1991; 86 (2): 171–4.
3. Skok P, Skok M, Ocepek A, et al. Krvavitve iz prebavne cevi. *Med Meseč.* 2007; 3: 91–7.
4. Rockey DC, Koch J, Cello JP, et al. Relative frequency of upper gastrointestinal and colonic lesions in patients with positive fecal occult-blood tests. *N Engl J Med.* 1998; 339 (3): 153–9.
5. Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 1958; 259: 196.
6. Massyn MW, Khan SA. Heyde syndrome: a common diagnosis in older patients with severe aortic stenosis. *Age Ageing.* 2009; 38 (3): 267–70.
7. Goldman MJ. Aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 1958; 259: 941.
8. 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 (5): 398–402.
9. Greenstein RJ, McElhinney AJ, Reuben D, et al. Colonic vascular ectasias and aortic stenosis: coincidence or causal relationship? *Am J Surg.* 1986; 151 (3): 347–51.
10. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link? *Lancet.* 1992; 340 (8810): 35–7.
11. Benedik-Dolničar M. Von Willebrandova bolezen: Prepoznavanje in zdravljenje. *Zdrav Vestn.* 2004; 73 (1): 147–54.
12. Siedlecki CA, Lestini BJ, Kottke-Marchant KK, et al. Shear-dependent changes in the three-dimensional structure of human von Willebrand factor. *Blood.* 1996; 88 (8): 2939–50.
13. Sugimoto M, Matsui H, Mizuno T, et al. Mural thrombus generation in type 2A and 2B von Willebrand disease under flow conditions. *Blood.* 2003; 101 (3): 915–20.
14. Olsson M, Hultcrantz R, Schulman S, et al. Acquired platelet dysfunction may be an aetiological factor in Heyde's syndrome—normalization of bleeding time after aortic valve replacement. *J Intern Med.* 2002; 252 (6): 516–23.
15. Yoshida K, Tobe S, Kawata M, et al. Acquired and reversible von Willebrand disease with high shear stress aortic valve stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2006; 81 (2): 490–4.
16. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003; 349 (4): 343–9.
17. Slaughter MS. Hematologic effects of continuous flow left ventricular assist devices. *J Cardiovasc Transl Res.* 2010; 3 (6): 618–24.
18. Gola W, Lelonek M. Clinical implication of gastrointestinal bleeding in degenerative aortic stenosis: an update. *Cardiol J.* 2010; 17 (4): 330–4.
19. Höchter W, Weingart J, Kühner W, et al. Angiodysplasia in the colon and rectum. Endoscopic morphology, localisation and frequency. *Endoscopy.* 1985; 17 (5): 182–5.
20. Mishra PK, Kovac J, de Caestecker J, et al. Intestinal angiodysplasia and aortic valve stenosis: let's not close the book on this association. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009; 35 (4): 628–34.
21. Batur P, Stewart WJ, Isaacson JH. Increased prevalence of aortic stenosis in patients with arteriovenous malformations of the gastrointestinal tract in Heyde syndrome. *Arch Intern Med.* 2003; 163 (15): 1821–4.
22. Pate GE, Chandavimol M, Naiman SC, et al. Heyde's syndrome: a review. *J Heart Valve Dis.* 2004; 13 (5): 701–12.

23. Cody MC, O'Donovan TP, Hughes RW. Idiopathic gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. *Am J Dig Dis.* 1974; 19 (5): 393–8.
24. Kapila A, Chhabra L, Khanna A. Valvular aortic stenosis causing angiodysplasia and acquired von Willebrand's disease: Heyde's syndrome. *BMJ Case Rep.* 2014; 2014.
25. Foutch PG. Angiodysplasia of the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol.* 1993; 88 (6): 807–18.
26. Gill JC, Wilson AD, Endres-Brooks J, et al. Loss of the largest von Willebrand factor multimers from the plasma of patients with congenital cardiac defects. *Blood.* 1986; 67 (3): 758–61.
27. Warkentin TE, Moore JC, Anand SS, et al. Gastrointestinal bleeding, angiodysplasia, cardiovascular disease, and acquired von Willebrand syndrome. *Transfus Med Rev.* 2003; 17 (4): 272–86.
28. King RM, Pluth JR, Giuliani ER. The association of unexplained gastrointestinal bleeding with calcific aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 1987; 44 (5): 514–6.
29. Thompson JL, Schaff HV, Dearani JA, et al. Risk of recurrent gastrointestinal bleeding after aortic valve replacement in patients with Heyde syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012; 144 (1): 112–6.
30. Goldsmith IR, Blann AD, Patel RL, et al. Effect of aortic valve replacement on plasma soluble P-selectin, von Willebrand factor, and fibrinogen. *Am J Cardiol.* 2001; 87 (1): 107–10.
31. Godino C, Pavon AG, Mangieri A, et al. Aortic valvuloplasty as bridging for TAVI in high-risk patients with Heyde's syndrome: a case report. *Case Rep Med.* 2012; 2012: 946764.
32. Floudas CS, Moysakias I, Pappas P, et al. Obscure gastrointestinal bleeding and calcific aortic stenosis (Heyde's syndrome). *Int J Cardiol.* 2008; 127 (2): 292–4.
33. Meyer CT, Troncale FJ, Galloway S, et al. Arteriovenous malformations of the bowel: an analysis of 22 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1981; 60 (1): 36–48.
34. Morishima A, Marui A, Shimamoto T, et al. Successful aortic valve replacement for Heyde syndrome with confirmed hematologic recovery. *Ann Thorac Surg.* 2007; 83 (1): 287–8.
35. Hasan F, O'Brien CS, Sanyal A, et al. Aortic stenosis and gastrointestinal bleeding. *J R Soc Med.* 2004; 97 (2): 81–2.
36. Giusti de Marle M, Sgreccia A, Carmenini E, et al. Infective endocarditis from *Enterococcus faecalis* complicating colonoscopy in Heyde's syndrome. *Postgrad Med J.* 2004; 80 (948): 619–20.
37. Rey JR, Axon A, Budzynska A, et al. Guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (E.S.G.E.) antibiotic prophylaxis for gastrointestinal endoscopy. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy. Endoscopy.* 1998; 30 (3): 318–24.