










Síndrome de Heyde: um diagnóstico a se considerar

Heyde syndrome: a diagnosis to consider



Dolly Brandão Lages¹  Fernando Augusto Pacifico¹ 
Maria Luiza Curi Paixão¹  Flavio Roberto Azevedo de Oliveira² 
Mário Cruz Couto¹  Michelle Alves de Farias¹ 
Eduardo Lins Paixão¹ 

¹ Faculdade de Medicina de Olinda. Olinda, Pernambuco, Brasil.

² Hospital Memorial São José. Recife, Pernambuco, Brasil.

Resumo

A estenose aórtica valvar (EAO) calcificada é uma entidade clínica frequente, particularmente em idosos. Muitos desses pacientes apresentam quadro clínico associado de anemia. Entre as possibilidades para essa alteração hematológica encontra-se a Síndrome de Heyde, que é uma anemia associada a angiodisplasia intestinal e perda de múltiplos de alto peso molecular (MAPM) do fator de *von Willebrand* (FvW). A resolução da síndrome ocorre com a correção da estenose aórtica. A Síndrome de Heyde deve fazer parte do diagnóstico diferencial entre pacientes com anemia e portadores de estenose valvar aórtica severa.

Palavras-chaves: Estenose da valva aórtica; Angiodisplasia; Substituição da valva aórtica transcaterter; Doença de von Willebrand Tipo 2; Fator de von Willebrand.

Autor correspondente:

Dolly Brandão Lages

E-mail:

dollylages@hotmail.com

Fonte de financiamento:

não se aplica

Parecer CEP: (CAAE):

63589722.0.0000.8033

Recebido em: 23/11/2022

Aprovado em: 10/04/2023

Como citar: Lages **DB**, Pacifico **FA**, Paixão **MLC**, Oliveira **FRA**, Couto **MC**, Farias **MA**, et al. Síndrome de Heyde: um diagnóstico a se considerar. An Fac Med Olinda 2023; 1(9):25. <https://doi.org/10.56102/afmo.2023.254>

Abstract

Aortic valve stenosis is a frequent clinical condition, especially in older people. Also, these patients often have anemia. This hematological change may be caused by the Heyde syndrome, which presents anemia, intestinal angiodysplasia, and loss of high-molecular-weight multimers of von Willebrand factor, treated by correcting the aortic valve stenosis. In this sense, the Heyde syndrome should be part of the differential diagnosis in patients with anemia and severe aortic valve stenosis.

Keywords: Aortic valve stenosis; Angiodysplasia; Transcatheter aortic valve replacement; Type-2 von Willebrand disease; von Willebrand factor.

INTRODUÇÃO

A síndrome de von Willebrand adquirida (SvWA) é um distúrbio hemorrágico adquirido raro causado por uma alteração na estrutura, função ou concentração do fator de von Willebrand (vWF), que está associado a um risco aumentado de sangramento¹.

As causas mais comuns de SvWA são distúrbios cardíacos (congenitos e adquiridos), como estenose aórtica grave ou outras doenças valvulares e adultos com cardiopatia congênita ou com dispositivos cardíacos mecânicos^{1,2}. Outros casos incluem tumores sólidos, distúrbios autoimunes, certos medicamentos, distúrbios linfoproliferativos, neoplasias mieloproliferativas, hipotireoidismo, hemoglobinopatias e diabetes²⁻⁴.

Quando sintomática, a SvWA geralmente se apresenta com sangramento mucocutâneo inexplicável e sua prevalência em pacientes com sangramento ativo é de cerca de 2%-3%. Denomina-se síndrome de Heyde quando existe um sangramento gastrointestinal proveniente de angiodisplasias em pacientes com SvWA causada por estenose aórtica (EAo)⁵⁻⁶. Nas causas cardiovasculares a resolução da síndrome de Heyde ocorre com a correção dos defeitos cardíacos, incluindo remoção do dispositivo de assistência ventricular esquerda e substituição da valva aórtica estenosada⁴.

São encontradas evidências laboratoriais da SvWA em alguns pacientes com doença valvar aórtica. Contudo, o estresse de cisalhamento gerado pelo sangue que passa pela valva aórtica parece produzir uma alteração do fator de von Willebrand (FvW), tornando-o suscetível as proteases séricas. Por essa razão, os multímeros maiores são perdidos e isto resulta na SvW tipo 2 adquirida, que regride quando a valva aórtica é substituída⁷.

Com isso, o presente estudo tem como objetivo relatar um caso de Síndrome de Heyde, tratado com correção percutânea através de implante percutâneo de Válvula Aórtica (TAVI).

RELATO DE CASO

Paciente, 84 anos, sexo feminino, procurou assistência médica por apresentar dor precordial, opressiva, sem irradiação, sudorese e palidez cutânea associado à dispneia aos esforços habituais. Negava síncope, desmaios ou melena. Referia antecedentes de hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia. Ao exame físico eupneica, levemente descorada, sem edemas ou estase jugular. A frequência cardíaca era 58 bpm e a pressão arterial 140/70 mmHg. O exame cardiovascular revelou ritmo cardíaco regular, sopro sistólico ejetivo em foco aórtico de forte intensidade e com irradiação para fúrcula. O Eletrocardiograma (ECG) de repouso revelava ritmo sinusal, eixo sem alterações, sobrecarga de ventrículo esquerdo e alterações secundárias da repolarização ventricular. A hemoglobina (Hb) era de 10g/dL, hematócrito de 30%, creatinina de 1,7mg/dL. Foi submetida a cintilografia de perfusão miocárdica de estresse farmacológico que revelou isquemia discreta (<5%) ínfero-basal. O Ecocardiograma transtorácico revelou ventrículo esquerdo discretamente dilatado, átrio esquerdo aumentado de volume e estenose valvar aórtica com gradiente sistólico médio, ventrículo esquerdo – aorta (VE-AO), de 60 mmHg. Encaminhada para cinecoronariografia que revelou lesão severa em bifurcação de coronária direita/descendente posterior tendo sido realizada Angioplastia Transluminal Coronária (ATC) com implante de stent nesses vasos; a manometria durante o exame confirmou um gradiente médio VE-AO de 60 mmHg. Nos meses após a ATC, houve melhora da angina, porém persistia com dispneia aos esforços e progressiva anemia chegando a apresentar Hb de 8,3g/dL, tendo sido transfundida por mais de uma ocasião. Persistia sem sinais clínicos de sangramento gastrointestinal. Para avaliação da anemia foi realizada pesquisa de sangue oculto nas fezes que foi positiva, e imunoeletroforese das proteínas que revelou pico monoclonal em Kappa e Lambda. Foi encaminhada para hematologia que identificou uma gamopatia monoclonal de significado indeterminado, sem parâmetros para tratamento. Realizou colonoscopia que foi normal. Houve recorrência de anemia clinicamente significativa com Hb chegando a 7-8g/dL, com hipotensão, sem evidências clínicas de melena ou enterorragia. A pesquisa de sangue oculto persistia positiva. Considerando a severidade da EAo sintomática, optamos por correção com implante percutâneo de Válvula Aórtica (TAVI), devido ao elevado risco cirúrgico. Foi formulada a hipótese diagnóstica de Síndrome de Heyde tendo em vista a manutenção de anemia clinicamente relevante e recorrente, com evidência apenas de sangramento microscópico gastrointestinal, em paciente portadora de EAo calcificada grave.

A paciente foi submetida ao implante de endoprótese percutânea aórtica. O procedimento transcorreu sem intercorrência, entretanto ao final do procedimento quando da retirada dos introdutores, ocorreu dissecação da artéria íliaca direita, tendo sido necessário o implante de stent nesse vaso, procedimento realizado com sucesso. Fez acompanhamento hematimétrico no pós-operatório mediato e no 6º mês, mantendo-se sem sinais de sangramento e hemoglobina normal (11,6g/dL). Está assintomática, sem queixas de angina ou dispneia; o ecocardiograma

transtorácico no 5º mês de pós-operatório revelou que a prótese estava normofuncionante, com discreto vazamento periprotético sem repercussão hemodinâmica, gradiente transprotético máximo de 14 mmHg (médio de 7mmHg).

DISCUSSÃO

Em 1958, E. C. Heyde, um clínico geral do estado de Washington, EUA, enviou uma carta ao *New England Journal of Medicine*, na qual reportava a possível associação de estenose valvar calcificada aórtica e sangramento gastrointestinal.⁸ Dizia o texto:

“(…) Nos últimos 10 anos, eu tenho visto, ao menos, 10 pacientes com EAo calcificada, que tem massivo sangramento gastrointestinal (GI) para o qual não foi possível identificar a causa. Eram na maioria idosos, variando de sessenta a oitenta anos, com sinais clássicos de EAo calcificada, com sopro sistólico rude, com irradiação para pescoço ou dorso, com palpável frêmito sistólico. Eu não encontrei qualquer referência dessa associação na literatura, e pensei em enviar uma carta para uma revista proeminente, para provocar alguma resposta sobre o assunto. Eu faço a suposição de que essas pessoas sangram de vasos esclerosados, mas eu estou interessado em ouvir de alguns dos seus leitores alguma observação sobre este fato. Isso parece para mim, que pessoas com esta doença têm hemorragia GI consideravelmente mais frequente do que grupos de mesma faixa etária sem esta patologia. Eu agradeceria que essa carta fosse publicada na esperança de que isso estimule algumas respostas ou dados estatísticos”⁸.

Muitos anos depois, angiodisplasia submucosa foi identificada como a fonte do sangramento gastrointestinal nesses pacientes⁹. O estudo chave para esclarecer essa associação foi conduzido por King e colaboradores¹⁰, que demonstrou o fim do sangramento em 14 pacientes com EAo após a troca valvar. Outros grupos reportaram a perda de multímeros de alto peso molecular (MAPM) do fator de von Willebrand (FvW) em pacientes com EAo¹¹. Juntando esses dois pontos, Warkentin e col.¹² fez a hipótese de que a síndrome descrita por Heyde é um tipo de síndrome de von Willebrand tipo IIa, uma forma adquirida de deficiência de MAPM. Esses MAPM são importantes para manter a hemostasia mediada por plaquetas, que sofrem proteólise sob situação de alta tensão de cisalhamento, ao passar pela valva estenótica. Estudos mais recentes demonstraram que pacientes com EAo grave tinham diminuição de percentagem de MAPM; já a partir do 1º dia de pós-operatório de troca valvar, todos os pacientes tinham seus níveis de MAPM normalizados¹³.

Em relação a prevalência de angiodisplasia nesses pacientes, foi proposto que EAo grave pode estar associada a diminuição da perfusão gastrointestinal, resultando em vasodilatação fixa de vasos sanguíneos induzido por hipóxia, gênese da angiodisplasia¹⁴.

A deficiência do fator de von Willebrand é uma patologia rara que também tem sido descrita em pacientes com mieloma múltiplo ou gamopatia monoclonal de significado indeterminado, situação que tem sido associada a angiodisplasia gastrointestinal e sangramento. Há relatos de gamopatia monoclonal de cadeia leve Lambda com deficiência de MAPM do fator von Willebrand¹⁵.

No caso clínico apresentado não foi possível a localização da angiodisplasia através da colonoscopia, porém houve documentação de sangue oculto nas fezes e persistente e recorrente anemia. A paciente tem documentada gamopatia monoclonal e EAo calcificada grave com gradiente sistólico de 60mmHg. Mais de 60 anos se passaram desde que a carta original de Heyde para o editor apareceu no *New England Journal of Medicine*. Seu relato clínico direto de uma associação entre estenose da válvula aórtica e sangramento gastrointestinal nos ajudou a entender um mecanismo biológico fundamental subjacente a um aspecto complexo da hemostasia.

CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

DBL pesquisadora principal, elaboração da pesquisa, elaboração do cronograma, levantamento da literatura, coleta e análise dos dados, redação do artigo, correção da redação do artigo, aprovação da versão final, submissão e trâmites do artigo; **FAP** coorientador, elaboração da pesquisa, elaboração do cronograma, redação do artigo, correção da redação do artigo e aprovação da versão final; **MLCP** pesquisadora colaborador, redação do artigo, correção da redação do artigo e aprovação da versão final; **FRAO** pesquisador colaborador, redação do artigo, correção da redação do artigo e aprovação da versão final; **MCC** pesquisador colaborador, redação do artigo, correção da redação do artigo e aprovação da versão final; **MAF** pesquisadora colaborador, redação do artigo, correção da redação do artigo e aprovação da versão final; e **ELP** orientador, correção da redação do artigo e aprovação da versão final.

REFERÊNCIAS

1. Tiede A. Diagnosis and treatment of acquired von Willebrand syndrome. *Thromb Res.* 2012;130 Suppl 2:S2-S6. doi:10.1016/S0049-3848(13)70003-3
2. Federici AB, Budde U, Castaman G, Rand JH, Tiede A. Current diagnostic and therapeutic approaches to patients with acquired von Willebrand syndrome: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(2):191-201. doi:10.1055/s-0033-1334867
3. Callaghan MU, Wong TE, Federici AB. Treatment of acquired von Willebrand syndrome in childhood. *Blood.* 2013;122(12):2019-2022. doi:10.1182/blood-2012-10-435719
4. Tiede A, Rand JH, Budde U, Ganser A, Federici AB. How I treat the acquired von Willebrand syndrome. *Blood.* 2011;117(25):6777-6785. doi:10.1182/blood-2010-11-297580
5. Nichols WL, Hultin MB, James AH, et al. von Willebrand disease (VWD): evidence-based diagnosis and management guidelines, the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Expert Panel report (USA). *Haemophilia.* 2008;14(2):171-232. doi:10.1111/j.1365-2516.2007.01643.x
6. Sami SS, Al-Araji SA, Ragunath K. Review article: gastrointestinal angiodysplasia - pathogenesis,

- diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39(1):15-34. doi:10.1111/apt.12527
7. J. Larry Jameson, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Medicina Interna de Harrison - 2 Volumes - 20.ed.* McGraw Hill Brasil; 2019.
 8. Hudzik B, Wilczek K, Gasior M. Heyde syndrome: gastrointestinal bleeding and aortic stenosis. *CMAJ.* 2016;188(2):135-138. doi:10.1503/cmaj.150194
 9. Bhutani MS, Gupta SC, Markert RJ, Barde CJ, Donese R, Gopalswamy N. A prospective controlled evaluation of endoscopic detection of angiodysplasia and its association with aortic valve disease. *Gastrointest Endosc.* 1995;42(5):398-402. doi:10.1016/s0016-5107(95)70038-2
 10. Gill JC, Wilson AD, Endres-Brooks J, Montgomery RR. Loss of the largest von Willebrand factor multimers from the plasma of patients with congenital cardiac defects. *Blood.* 1986;67(3):758-761.
 11. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Aortic stenosis and bleeding gastrointestinal angiodysplasia: is acquired von Willebrand's disease the link?. *Lancet.* 1992;340(8810):35-37. doi:10.1016/0140-6736(92)92434-h
 12. Vincentelli A, Susen S, Le Tourneau T, et al. Acquired von Willebrand syndrome in aortic stenosis. *N Engl J Med.* 2003;349(4):343-349. doi:10.1056/NEJMoa022831
 13. Figuinha FCR, Spina GS, Tarasoutchi F. Síndrome de Heyde: relato de caso e revisão da literatura. *Arq Bras Cardiol [Internet].* 2011Mar;96(Arq. Bras. Cardiol., 2011 96(3)):e42-5. Available from: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011000300017>
 14. Stewart AK, Glynn MF. Acquired von Willebrand disease associated with free lambda light chain monoclonal gammopathy, normal bleeding time and response to prednisone. *Postgrad Med J.* 1990;66(777):560-562. doi:10.1136/pgmj.66.777.560
 15. Gupta PK, Kannan M, Chatterjee T, et al. Acquired von Willebrand's disease associated with gastrointestinal angiodysplasia: a case report. *Haemophilia.* 2006;12(4):452-455. doi:10.1111/j.1365-2516.2006.01301.x