

**UNIVERSITATEA DE MEDICINA SI FARMACIE  
„VICTOR BABES” TIMISOARA  
FACULTATEA DE MEDICINA GENERALA  
DEPARTAMENTUL BIOCHIMIE**

**GRIGORESCU ANDREI-EMANUEL**



# **TEZĂ DE DOCTORAT**

**ALTERAREA DOBANDITĂ DE FACTOR VON  
WILLEBRAND LA PACIENȚII CU MISMATCH  
PACIENT-PROTEZA POST PROTEZARE  
VALVULARA AORTICA**

Coordonator Stiintific

**PROF. UNIV. DR. ANGHEL ANDREI**

**Timișoara  
2024**

## CUPRINS

LISTA ARTICOLELOR STIINTIFICE PUBLICATE .....	VI
LISTA ABREVIERILOR SI SIMBOLURILOR .....	VII
LISTA FIGURILOR.....	IX
LISTA TABELELOR.....	X
INTRODUCERE.....	XI
<b>1. PARTEA GENERALA .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. ASPECTE ESENTIALE IN PROTEZAREA VALVULARA AORTICA .....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Boala valvulara aortica.....	1
1.1.2. Proceduri de inlocuire valvulara aortica .....	4
1.1.3. Mismatch-ul pacient-proteza.....	10
<b>1.2. FACTORUL VON WILLEBRAND.....</b>	<b>15</b>
1.2.1. Factorul Von Willebrand: Structura si Functie.....	15
1.2.2. Boala Von Willebrand: Forme Congenitale si Dobandite .....	17
1.2.3. Boala Von Willebrand stres-indusa .....	17
<b>1.3. FACTORUL VON WILLEBRAND IN ALTERARI AORTICE SI MODIFICARI</b>	
<b>HEMODINAMICE .....</b>	<b>21</b>
1.3.1. Anevrisme Aortice si factorul von Willebrand.....	21
1.3.1.1. Anevrismele aortei toracice.....	21
1.3.1.2. Anevrismele aortei abdominale.....	23
1.3.2. Disectia de aorta si factorul von Willebrand .....	24
1.3.2.1. Disectia aortica acuta.....	24
1.3.2.2. Disectia aortica cronica .....	25
1.3.3. Ulcerul aortic penetrant si factorul von Willebrand.....	26
1.3.4. Interventii endovasculare si factorul von Willebrand .....	27
1.3.5. Sindromul Heyde.....	29

<b>2.1. SCOP SI OBIECTIVE.....</b>	<b>31</b>
<b>2.2. STUDIU I. ALTERAREA DOBANDITA A FACTORULUI VON WILLEBRAND</b>	
<b>– REVIZIA LITERATURII .....</b>	<b>34</b>
2.2.1. <i>Achiziția dafelor.....</i>	34
2.2.2. <i>Prevalența PPM și evitarea lui .....</i>	35
2.2.3. <i>Diagnosticul alterării factorului von Willebrand.....</i>	40
2.2.4. <i>Boala von Willebrand stres-indusă.....</i>	43
2.2.5. <i>Concluzii.....</i>	49
<b>2.3. STUDIU II. FACTORI BIOLOGICI SI MECANICI CARE INDUC</b>	
<b>MISMATCH-UL PACIENT-PROTEZA, UNUL DIN PRINCIPALUL ELEMENT IN</b>	
<b>GENERAREA MODIFICARILOR FACTORULUI VON WILLEBRAND.....</b>	<b>51</b>
2.3.1. <i>"Rezultate pe termen lung (până la 20 de ani) ale protezelor de 19mm</i> <i>sau mai mici în poziția aortică. Contează dimensiunea? O analiză a supraviețuirii"</i>	52
2.3.2. <i>"Mismatch-ul pacient-proteza în protezele mecanice contemporane de</i> <i>dimensiuni mici nu afectează supraviețuirea la 10 ani"</i> .....	56
2.3.3. <i>"Gestionarea endovasculară intervențională de succes a ulcerului aortic</i> <i>penetrant rupt asociat cu anevrism fals pleural drept enorm"</i> .....	59
<b>2.4. STUDIU III. "DINAMICA FACTORULUI VON WILLEBRAND LA PACIENTII</b>	
<b>CU STENOZA AORTICA SUPUSI ÎNLOCUIRII VALVULARE CHIRURGICALE SI</b>	
<b>TRANSCATETER" .....</b>	<b>62</b>
2.4.1. <i>Material și metoda.....</i>	62
2.4.3. <i>Rezultate .....</i>	70
2.4.4. <i>Discuții.....</i>	85
2.4.5. <i>Concluzii.....</i>	87
2.4.6. <i>Limitări.....</i>	88
<b>2.5. STUDIU IV. INFLUENȚA MISMATCH-ULUI PACIENT-PROTEZA ASUPRA</b>	
<b>NIVELELOR FACTORULUI VON WILLEBRAND IMEDIAT POST PROTEZARE</b>	
<b>VALVULARĂ AORTICĂ.....</b>	<b>90</b>
2.5.1. <i>Introducere și obiective .....</i>	90
2.5.2. <i>Material and metoda.....</i>	91
2.5.3. <i>Rezultate .....</i>	91
2.5.4. <i>Discuții.....</i>	92
2.5.5. <i>Concluzii.....</i>	92
<b>3. CONCLUZII SI CONTRIBUTII PERSONALE.....</b>	<b>93</b>
<b>4. BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>97</b>
<b>5. ARTICOLE PUBLICATE IN EXTENSO .....</b>	<b>108</b>

## REZUMAT

### INTRODUCERE

Înlocuirea valvei aortice (AVR) este o procedură salvatoare pentru pacienții cu boală severă de valvă aortică, în special stenoza aortică (SA). În ciuda progreselor în tehnicile chirurgicale și designul valvelor protetice, mismatch-ul pacient-proteză (PPM) rămâne o complicație semnificativă după AVR. PPM apare când aria orificiului efectiv (EOA) al valvei implantate este prea mică pentru dimensiunea corpului pacientului și nevoile hemodinamice, ducând la gradienti persistenți mari.

Studii recente sugerează o legătură între PPM și alterarea dobândită factorului von Willebrand (AVWFA), o tulburare de sângerare caracterizată prin pierderea multimerilor cu greutate moleculară mare ale factorului von Willebrand (VWF). VWF este crucial pentru hemostaza primară, iar alterarea sa crește riscul de sângerare.

Această teză își propune să investigheze relația dintre PPM și AVWFA la pacienții cu AVR. Prin examinarea incidenței, severității și mecanismelor AVWFA în PPM, se caută să îmbunătățească înțelegerea acestui fenomen complex și impactul său asupra rezultatelor pacienților. De asemenea, va explora implicațiile pentru diagnosticul, gestionarea și prevenirea AVWFA în PPM după AVR.

## SCOPURI ȘI OBIECTIVE

Principalele scopuri ale tezei sunt:

1. Să ofere o analiză cuprinzătoare a literaturii actuale privind corelația dintre VWF și PPM prin selecția, interpretarea și sinteza datelor recente. Aceasta va stabili un cadru teoretic pentru înțelegerea relației PPM-AVWFA.
2. Să studieze modul în care factorii biologici și mecanici care induc PPM contribuie la alterarea nivelului VWF, recunoscând PPM ca unul dintre elementele principale ale modificărilor VWF.
3. Să investigheze direct dinamica nivelului VWF în procedurile AVR, elucidând modul în care abordările chirurgicale vs transcater afectează comportamentul VWF. Cercetările originale vor compara modificările VWF în SAVR și TAVR.
4. Să evalueze influența severității PPM asupra nivelurilor postoperatorii de VWF la pacienții SAVR prin analiză prospectivă.

Mismatch-ul pacient-proteză este un fenomen multifactorial influențat de factori biologici precum degenerarea pereților vaselor, și factori mecanici precum nepotrivirea dintre dimensiunea valvei și necesitățile hemodinamice. Toate cazurile de PPM modifică semnificativ producția și catabolismul VWF. Un studiu cuprinzător al modificărilor VWF este esențial pentru a elucida modul în care diferiți factori afectează această proteină hemostatică critică.

## **STUDIUL I. ALTERAREA DOBÂNDITĂ A FACTORULUI VON WILLEBRAND - REVIZUIREA LITERATURII**

O revizuire aprofundată a bazelor de date precum PubMed, Google Scholar, MDPI și Springer, fără restricții de dată, a fost efectuată folosind termeni precum „stenoză aortică”, „nepotrivire pacient-proteză”, „deficiență de factor von Willebrand dobândită” și „înlocuirea valvei aortice”. Au fost identificate 35 de surse care abordează direct AVWFA în PPM după AVR.

Datele au fost extrase conform designului cercetării, caracteristicile pacientului, specificul AVR, diagnosticul AVWFA și rezultatele pacienților. Sinteza a dezvoltat:

- Prevalența PPM moderat este de 20-70% și PPM sever 2-10% după AVR
- Factorii care cresc riscul de PPM includ rădăcini aortice mici (în special la femei), suprafața corporeală mare și protezele biologice
- Strategiile pentru a evita PPM includ măsurarea precisă a inelului, selectarea protezei prin EOA indexat țintă, tehnici chirurgicale de lărgire a rădăcinii aortice și bioproteze fără stent
- Impactul PPM asupra supraviețuirii pe termen lung rămâne în dezbatere
- Diagnosticul AVWFA implică teste de laborator (niveluri VWF, activitate, FVIII), istoricul sângerărilor și examenul clinic; clasificarea se bazează pe modificările cantitative (tipurile 1, 3) sau calitative (tipul 2) ale VWF
- Forțele de stres puternic din PPM ar putea induce modificări structurale ale VWF și proteoliză, similar cu stenoza aortică, cauzând posibil alterări dobândite ale factorului von Willebrand

În rezumat, revizuirea literaturii a stabilit o asociere clară între PPM și AVWFA care justifică investigații originale suplimentare.

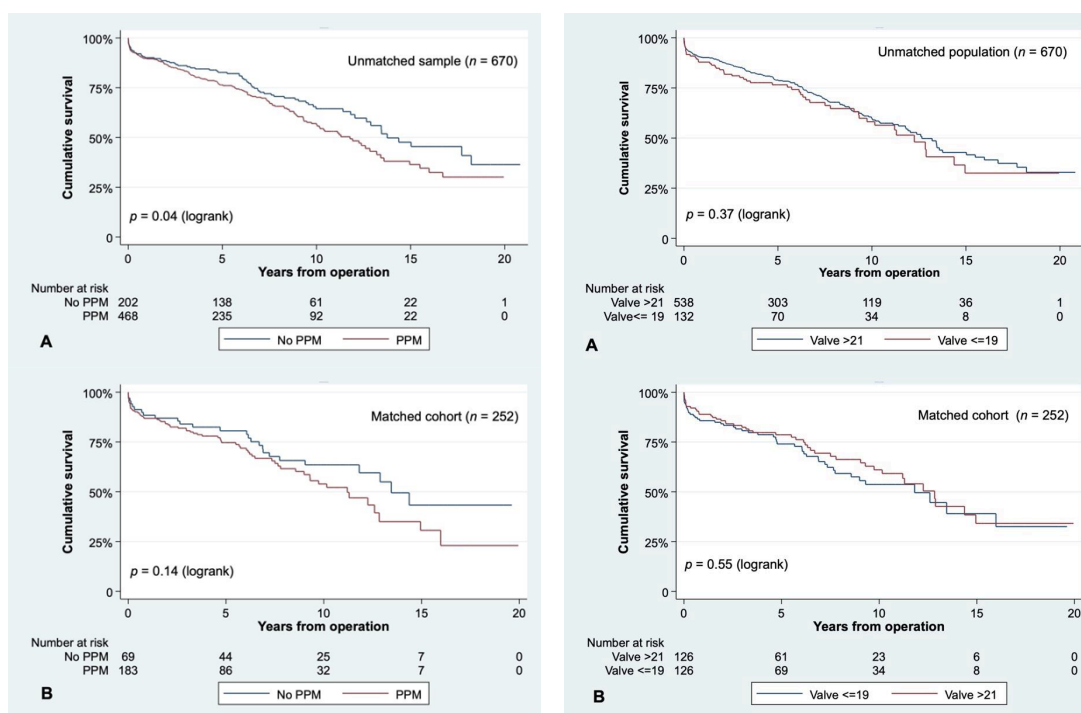
## **STUDIUL II. FACTORI BIOLOGICI ȘI MECANICI CARE INDUC MISMATCH-UL PACIENT-PROTEZĂ, UNUL DINTRE ELEMENTELE PRINCIPALE ÎN GENERAREA ALTERĂRILOR FACTORULUI VON WILLEBRAND**

Acest studiu a cuprins analiza modului în care factorii biologici precum degenerarea peretelui vaselor, și factorii mecanici precum nepotrivirea dintre dimensiunea valvei și necesitățile hemodinamice contribuie la PPM ca factor determinant al modificărilor VWF.

Două articole publicate au examinat impactul protezelor mici ( $\leq 21$ mm) asupra supraviețuirii pe termen lung, incidența PPM și influența PPM asupra rezultatelor:

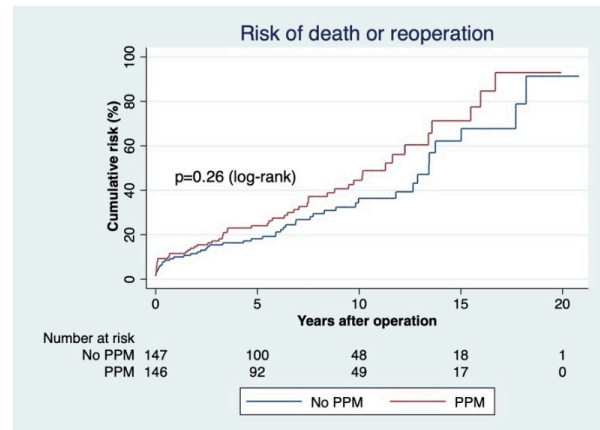
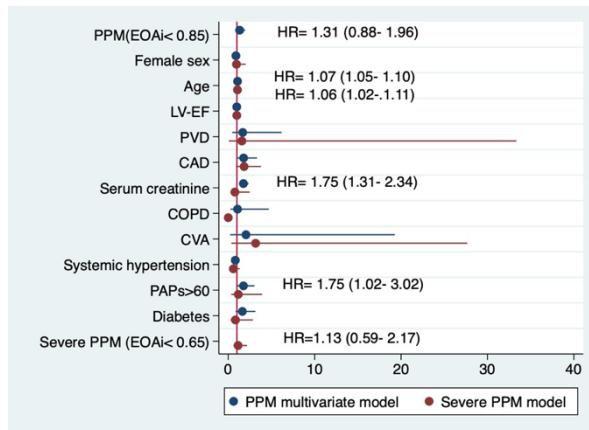
1. "Rezultate pe termen lung (până la 20 de ani) ale protezelor de 19 mm sau mai mici în poziția aortică. Contează dimensiunea? O analiză a supraviețuirii"
  - Analiză retrospectivă a 670 de pacienți cărora li se monteaza proteze  $\leq 21$ mm în perioada 2000-2018
  - Potrivirea propensității a creat grupuri echilibrate de 19 mm (n=126) față de valve de 21 mm (n=126)
  - Supraviețuirea la 10 ani a fost comparabilă: 58,69% pentru  $\leq 19$ mm față de 53,60% pentru 21mm (p=0,55)
  - Valvele  $\leq 19$ mm au avut o incidență PPM semnificativ mai mare (87,30% față de 57,94%, p<0,01)
  - PPM a afectat mortalitatea la 10 ani în analize nepotrivite (52,66% față de 64,38%, p=0,04), dar nu și în analize potrivite (51,82% față de 63,12%, p=0,14)





- Concluzie: Protezele moderne de 19 mm nu reduc supraviețuirea la 10 ani în ciuda ratelor mai mari de PPM. Alți factori în afară de dimensiunea valvei influențează rezultatele.
2. "Mismatch-ul pacient-proteză în protezele mecanice contemporane de dimensiuni mici nu afectează supraviețuirea la 10 ani"
- Revizuire retrospectivă a 416 pacienți cărora li se monteaza proteze mecanice  $\leq 21$ mm din 2000-2011
  - Potrivirea propensității a comparat PPM (n=147) față de fără PPM (n=147) și PPM sever (n=61) față de fără PPM sever (n=61)
  - Supraviețuirea la 10 ani a fost de 64,51% cu PPM față de 69,37% fără (p=0,28)
  - Supraviețuirea la 10 ani a fost de 61,76% cu PPM sever față de 67,50% fără (p=0,49)
  - Predictorii independenți ai mortalității au fost vârsta, creatinina și hipertensiunea pulmonară

X



- Concluzie: PPM moderat până la sever în valvele mecanice contemporane nu afectează semnificativ mortalitatea din toate cauzele la 10 ani

Suplimentar, o prezentare de caz a ilustrat interacțiunile complexe dintre valve și structurile cardiovasculare înconjurătoare. Deși obiectivul principal a fost intervenția endovasculară, cazul ridică, de asemenea, considerații interesante cu privire la rolul potențial al factorului von Willebrand în astfel de patologii aortice acute:

3. "Gestionarea endovasculară intervențională de succes a ulcerului aortic penetrant rupt asociat cu anevrismul fals pleural drept enorm"
- 66M s-a prezentat cu hemoptizie; CT a arătat ruptura PAU și anevrismul fals pleural drept de 12x9cm
  - Repararea endovasculară de succes cu stent-graft pentru a sigila ruptura aortică
  - Externat după 5 zile; urmărirea la 3 luni nu a arătat semne de leak recurent sau infecție
  - Deși VWF nu a fost abordat în mod specific în gestionarea acestui pacient, cazul deschide discuții despre rolul potențial al factorilor de coagulare în sindroamele aortice acute.

În rezumat, acest studiu a elucidat modul în care atât degenerarea vasculară biologică, cât și nepotrivirea mecanică a dimensiunii valvei-necesitati hemodinamice induc PPM, unul dintre elementele principale ale modificărilor VWF.

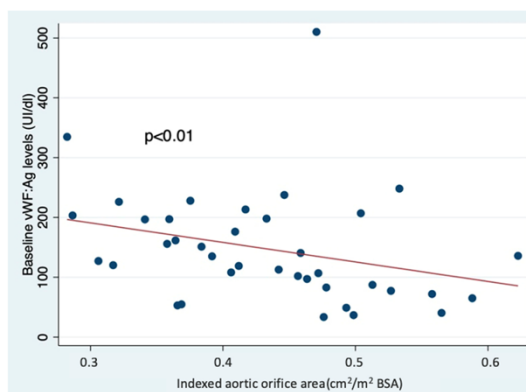
### STUDIUL III. DINAMICA FACTORULUI VON WILLEBRAND LA PACIENȚII CU STENOZĂ AORTICĂ SUPUȘI ÎNLOCUIRII VALVULARE CHIRURGICALE ȘI TRANSCATETER

Acest studiu prospectiv a investigat direct modul în care înlocuirea valvei aortice afectează nivelurile VWF, comparând impactul abordărilor chirurgicale față de cele transcater.

39 de pacienți consecutivi cu SA severă supuși AVR au fost înscrși. Au fost colectate date preoperatorii, intraoperatorii și postoperatorii cuprinzătoare, incluzând demografia, comorbiditățile, parametrii ecocardiografici, tipul și dimensiunea valvei și valorile de laborator. Antigenul VWF (VWF:Ag), activitatea (VWF:RCo) și factorul VIII au fost măsurate pre-procedural și în ziua 7 post-procedural.

Constatări cheie:

- VWF:Ag a crescut de la 145,94 UI/dL pre-AVR la 289,26 UI/dL post-AVR ( $p<0,01$ )
- VWF:Ag s-a corelat invers cu aria valvei indexate pre-procedural ( $r=-0,41$ ,  $p<0,01$ ), dar nu post-procedural
- VWF:RCo a crescut de la 80,34% la 191,20% ( $p<0,01$ ); FVIII a rămas neschimbat
- Creșterea VWF:Ag a fost semnificativ mai mică în TAVR decât în SAVR ( $p<0,01$ )
- PPM nu a influențat semnificativ VWF:Ag, VWF:RCo sau FVIII post-AVR



Acest studiu a demonstrat o creștere marcată a VWF:Ag după AVR, indicând îmbunătățirea funcției hemostatice. Creșterea mai mică a VWF după TAVR vs SAVR sugerează o activare hemostatică mai mică în abordarea mai puțin invazivă. Dinamica VWF pe termen scurt nu a fost afectată semnificativ de PPM.

#### **STUDIUL IV. INFLUENȚA MISMATCH-ULUI PACIENT-PROTEZA ASUPRA NIVELURILOR FACTORULUI VON WILLEBRAND IMEDIAT POST PROTEZAREA VALVULARĂ AORTICĂ**

Acest studiu prospectiv original s-a bazat pe Studiul III, examinând în mod specific impactul PPM asupra dinamicii VWF în prima săptămână după AVR chirurgical.

Datele prezentate aici, deși nepublicate, reprezintă un pas în explorarea noastră continuă a dinamicii VWF și sunt utile pentru înțelegerea concluziilor finale trase în această teză.

31 de pacienți consecutivi cu SA severă supuși SAVR au fost analizați. PPM a fost clasificat prin EOA indexat ca moderat ( $0,65-0,85\text{cm}^2/\text{m}^2$ ) sau sever ( $<0,65\text{cm}^2/\text{m}^2$ ). VWF:Ag, VWF:RCo și FVIII au fost măsurate preoperator și în ziua 7 postoperator.

##### **Constatări cheie:**

- 61,29% dintre pacienți au avut PPM (45,16% moderat, 16,13% sever)
- VWF:Ag a crescut de la 131,37 la 311,01 UI/dL postoperator ( $p<0,01$ )
- VWF:RCo a crescut, de asemenea, semnificativ de la momentul inițial
- PPM nu a influențat semnificativ VWF:Ag, VWF:RCo sau FVIII post-SAVR pe termen scurt

Deși PPM a fost frecvent, nu a afectat semnificativ nivelurile sau activitatea VWF imediat postoperator.

Această etapă finală, care constă în evaluarea pe termen lung a efectului PPM, este în desfășurare, pacienții investigați inițial după procedura de înlocuire a valvei aortice fiind în observație pentru următorii ani.

## CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

### CONCLUZII PRINCIPALE

1. Ca primă concluzie a studiului nostru, înlocuirea valvei aortice a dus la normalizarea VWF, indiferent de severitatea PPM.
2. În al doilea rând, tipul de procedură utilizată pentru înlocuirea valvei aortice (TAVR vs. SAVR) a influențat semnificativ nivelul de restaurare a VWF, dar în ambele cazuri a intrat în limite de normalizare.
3. Procedura de înlocuire a valvei aortice s-a dovedit a fi o procedură eficientă pe termen lung, iar supraviețuirea pe termen lung nu a fost influențată de gradul de mismatch.

### CONTRIBUȚII ORIGINALE

Putem evidenția următoarele contribuții originale ale studiului nostru:

- a. Lucrarea noastră este prima tentativă la nivel național de a identifica o legătură între mismatch-ul pacient-proteză și alterarea nivelului factorului von Willebrand.
- b. Este primul studiu național privind asocierea dintre mismatch-ul pacient-proteză și rata de supraviețuire.
- c. Am descoperit pentru prima dată la nivel național diferențele dintre procedurile de înlocuire a valvei aortice transcateter (TAVR) și înlocuirea chirurgicală a valvei aortice (SAVR) în dinamica nivelului factorului von Willebrand. În mod specific, am găsit o creștere mai lentă a nivelurilor VWF în TAVR comparativ cu procedurile SAVR.