

# Asociación entre enfermedad de von Willebrand y angiodisplasia: ¿casualidad o causalidad?

JOSÉ SALINAS LAVAL<sup>1</sup>, NICOLÁS TRIANTAFILO<sup>2</sup>, PAMELA ZÚÑIGA<sup>3</sup>

## Association between von Willebrand disease and angiodysplasia

*Von Willebrand factor (vWf) is a fundamental multimeric plasma glycoprotein in the coagulation process. Its function is to mediate platelet adhesion and to stabilize circulating factor VIII. A functional or quantitative alteration of vWf gives rise to von Willebrand disease (vWD). The association between vWD and angiodysplasia was described in 1967, but it was only until 2011 that Starke et al demonstrated the in vitro and in vivo role of vWf in angiogenesis. Congenital or acquired vWf deficiency, especially of high molecular weight multimers, not only favors bleeding, but also contributes to increased angiogenesis in these patients. The treatment should be focused both on the control of the acute episode of gastrointestinal bleeding, with vWf replacement therapy and local endoscopic treatment, as well as on the prevention of the progression of angiodysplasia and future bleeding. There are different published therapeutic approaches using vWf replacement that are not effective in all patients. Recently, angiogenesis inhibitor medications have been used.*

(Rev Med Chile 2020; 148: 1475-1480)

**Key words:** Angiodysplasia; Gastrointestinal Hemorrhage; von Willebrand Diseases.

El factor de von Willebrand (vWf) es una glicoproteína multimérica plasmática. Su función es mediar la adhesión plaquetaria vía unión a GP Ib-IX-V, además, estabiliza al factor VIII (FVIII) en circulación previniendo su proteólisis<sup>1</sup>. Su disfunción cuantitativa o cualitativa genera el trastorno hereditario de la coagulación más común, la enfermedad de von Willebrand (vWD).

El vWf es sintetizado en células endoteliales, megacariocitos y plaquetas, y es almacenado en cuerpos de Weibel-Palade (WPBs) y gránulos alfa plaquetarios, respectivamente. En el aparato de Golgi se forman multímeros y adquieren una conformación tubular en los WPBs, luego, al fusionarse con la membrana plasmática de las células endoteliales, estos multímeros ultralargos son

clivados en su dominio A2 por la metaloproteasa ADAMTS13 a hebras más pequeñas que circulan en el plasma<sup>2</sup>.

EL vWf circulante al unirse al subendotelio, en caso de daño, se desenrolla lo que le permite interactuar con GP Ib-IX-V, dando lugar a la fase de adhesión, lo que genera, a su vez, la activación de GP IIb-IIIa, que es primordial para la agregación plaquetaria.

La enfermedad de von Willebrand refleja la disminución de la síntesis del factor, vWD tipo 1 y 3, o su disfunción vWD tipo 2. Estas alteraciones pueden deberse a alelos nulos (vWD tipo 1 y 3), mutaciones *missense* en sus diferentes dominios (vWD tipo 1 y 2)<sup>2</sup> (Tabla 1).

La asociación entre vWD y angiodisplasia se reporta hasta en 20% de los pacientes, especialmente

<sup>1</sup>Programa de formación de subespecialidad en Hematología adultos, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

<sup>2</sup>Programa de formación de subespecialidad en Hematología adultos, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>3</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento. Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 26 de agosto de 2019, aceptado el 20 de marzo de 2020.

Correspondencia a:  
Pamela Zúñiga  
Departamento de Pediatría,  
Facultad de Medicina, Pontificia  
Universidad Católica de Chile.  
Santiago, Chile.  
pzuniga@med.puc.cl

**Tabla 1. Características de laboratorio de los diferentes tipos de vWD**

	<b>Tipo 1</b>	<b>Tipo 2A</b>	<b>Tipo 2 B</b>	<b>Tipo 2 M</b>	<b>Tipo 2N</b>	<b>Tipo 3</b>
vWF:Ag	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Normal	< 5 ui/dl
vWF:RCo	< 30 ui/dl	< 30 ui/dl	< 30 ui/dl	< 30 ui/dl	Normal	-
Prueba de unión a colágeno	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Normal	-
FVIII:C	Normal o disminuido	Normal o disminuido	Normal o disminuido	Normal o disminuido	Muy disminuido	Muy disminuido
Múltimeros	Normal	Pérdida de múltimeros de alto peso molecular	Pérdida de múltimeros de alto peso molecular	Normal	Normal	-
vWF: FVIII B	Normal	Normal	Normal	Normal	Disminuida	-
Recuento de plaquetas	Normal	Normal	Bajo	Normal	Normal	Normal
RIPA	Ausente	Ausente	Muy aumentada, incluso < 0,6 mg/dl	Ausente	Ausente	Ausente

vWF:Ag: Factor von Willebrand antigénico; FVIII:C: Factor VIII coagulante; vWF:FVIII B: Prueba de unión factor von Willebrand-factor VIII; RIPA: agregometría con dosis crecientes de ristocetina.

tipo 2 A y 3, donde se asocia a la pérdida de múltimeros de alto peso molecular<sup>5</sup>. La angiodisplasia es más frecuente en el ciego y colon ascendente, pero se ha descrito en todo el tubo digestivo.

En 1967, Quick reportó pacientes con vWD y telangectasias nasales<sup>3</sup>. En 1976, se reportaron los primeros casos de angiodisplasia gastrointestinal<sup>23</sup>.

Finalmente, en el año 2011, se describió el papel del factor de von Willebrand como un mediador de la angiogénesis<sup>7</sup>.

El propósito de esta revisión es plantear la fisiopatología involucrada en esta asociación y describir opciones de terapia descritas en la literatura a la luz del papel del vWf en la angiogénesis.

### Fisiopatología

Las angiopoyetinas, angiopoyetina -1 y angiopoyetina -2, actúan durante las fases finales de la angiogénesis. La angiopoyetina -1 tiene una actividad mitogénica débil, causa la maduración de células endoteliales. La angiopoyetina -2 es el antagonista natural de angiopoyetina -1 en las células endoteliales, inhibe la maduración vascular, lo que permite mejor respuesta ante el estímulo del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Ambas angiopoyetinas se unen al mismo receptor

2 de cinasa de tirosina (Tie-2) específico de las células endoteliales y hematopoyéticas, el cual es activado por la angiopoyetina-1 y bloqueado por la angiopoyetina-2.

En condiciones normales, sin hipoxia, existe un ambiente que reprime la angiogénesis producto de la interacción de angiopoyetina -1 con su receptor Tie-2. A esto se agrega la interacción de vWf con su receptor, la integrina avB3, lo cual inhibe la unión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) a su receptor (VEGFR-2)<sup>4,5</sup>.

Se ha reportado que vWf es primordial para la formación de cuerpos de Weibel-Palade (WPBs), y que estos contienen en su interior, además de vWf, proteínas de la matriz extracelular, interleuquinas, receptores de membrana, citoquinas y angiopoyetina -2<sup>6</sup>.

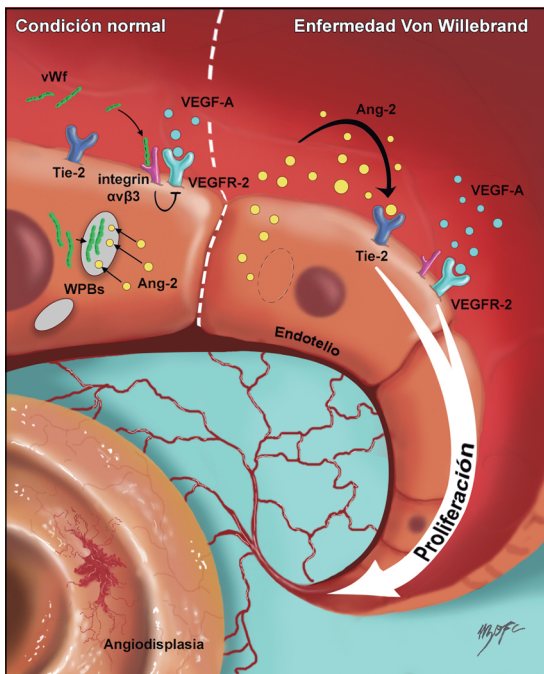
Al haber disminución de la función o cantidad de vWf, no se formarían correctamente los WPBs, por lo cual, angiopoyetina -2 sería liberada sin mediar el control que ofrece WPBs, generando el aumento de su acción por medio de receptor Tie-2, inhibiendo competitivamente a angiopoyetina -1. Además, el vWF no se uniría a integrina avB3, lo cual generaría que el VEGF se uniera sin impedimento a su receptor (Figura 1).

Esta asociación causal fue demostrada por Starke y col<sup>7</sup> en ratones *knockout* para vWf, en

los cuales se observó un aumento marcado de la proliferación endotelial y un aumento de la neovascularización.

Este fenómeno también ha sido descrito en estenosis aórtica grave, en donde E.C. Heyde describe, en 1958, pacientes con la triada de estenosis aórtica, angiodisplasia y sangrado gastrointestinal, referido como el síndrome de Heyde<sup>8</sup>. El aumento del flujo en la válvula estenosada (*shear stress*) hace al vWF susceptible a ser clivado por ADAMTS13, resultando en la pérdida de multímeros de alto peso molecular.

Lo mismo ocurre en enfermedad de von Willebrand adquirida por generación de autoanticuerpos tipo IgG contra el complejo vWF-FVIII<sup>9</sup>, en enfermedades autoinmunes, trastornos linfoproliferativos crónicos, gammapatías monoclonales.



**Figura 1.** A la izquierda: en condiciones normales la presencia de factor de von Willebrand (vWf) permite, por un lado, la estabilidad de los cuerpos de Weibel-Palade (WPBs), capturando la angiopoyetina 2 (Ang-2) y por otro lado, la inhibición de la señalización intracelular del receptor VEGFR-2 por medio de la unión con la integrina  $\alpha v \beta 3$ . A la derecha: en enfermedad de von Willebrand (vWD), la deficiencia de vWf impide la formación de los WPBs, lo que produce la liberación de la Ang-2 que se une al receptor Tie-2. En conjunto con la ausencia de inhibición de VEGFR-2 por integrina  $\alpha v \beta 3$  sin vWf, se promueve finalmente la proliferación endotelial.

## Enfrentamiento terapéutico del sangrado gastrointestinal por angiodisplasia

El tratamiento en el episodio agudo se basa principalmente en el tratamiento endoscópico de la lesión sangrante. Esto puede ser complejo, ya que el sangrado puede no ser evidente, a veces intermitente, presentándose como anemia ferropriva<sup>10</sup>. Al mismo tiempo que el tratamiento local endoscópico, es necesario hacer una terapia de reemplazo, preferentemente con liofilizado de vWf (40-60 ui/kg/día) o, en su ausencia, crioprecipitado.

La literatura sobre el tema y las guías clínicas de tratamiento de vWD concuerdan que, por su gran tendencia a recurrir, la hemorragia digestiva asociada a angiodisplasia, es una indicación de tratamiento profiláctico (vWf liofilizado dos o tres veces por semana). Esto fue evaluado en una publicación de la *von Willebrand Disease Prophylaxis Network* (vWD PN) en donde la recurrencia, a pesar de tratamiento profiláctico, fue más alta en pacientes con vWD y sangrado gastrointestinal que en pacientes con otros sangrados mucocutáneos<sup>11</sup>.

Ante la dificultad de tratamiento local, la alta tasa de recurrencia y el costo de mantener un tratamiento profiláctico en vWf se ha planteado el uso de diversos medicamentos con efecto antiangiogénico para abordar la terapia de pacientes con vWD y angiodisplasia intestinal. La Tabla 2 resume los reportes de casos publicados.

La talidomida ha sido uno de los medicamentos utilizados por su papel como modificador del control inmunológico (Imids) dada por su capacidad de inhibir el VEGF<sup>13</sup>.

La dosis de talidomida descrita es de 50 mg vía oral al día, con aumento cada 4 semanas hasta dosis de 150 mg, se ha observado estabilización de la hemoglobinemia y disminución de los requerimientos de liofilizados en los 6 meses de seguimiento<sup>14,15</sup>.

Hay una serie de casos de 5 pacientes con uso de lenalidomida<sup>21</sup> en dosis inicial de 5 mg, hasta dosis de 15 mg vía oral, que destaca ausencia de sangrado con una media de 12,6 meses y disminución del número de endoscopias ( $p = 0,001$ ). El seguimiento de estos pacientes fue por 2 años.

Otras publicaciones sugieren el uso de análogos de la somatostatina, como octreotide<sup>12,18</sup>, usado en dosis de 500 ug endovenosa por dos días y luego

Tabla 2. Manejo de sangrado gastrointestinal secundario a angiodisplasia en pacientes con vWD. Reporte de casos de la literatura

Autor/año	n casos	Edad	Tipo de EVW	Sitio sangrado	Refractariedad Atx, DDAVP o vWF	Intervención	Duración de tratamiento y/o seguimiento	Resultado	RAM	Observación
Khatri et al., 2018 <sup>21</sup>	5	68 (promedio)	3 Tipo 3, 1 Tipo 1, 1 Tipo 2a	Estómago, duodeno, yeyuno, colon	Si	Lenalidomida	2 años	Tiempo libre de sangrado: 2 pacientes 24 meses, 3 pacientes entre 4-7 meses. Disminución requerimientos de Endoscopías	Fatiga	1 discontinuación por fatiga, 1 discontinuación transitoria por polineuropatía leve
Botero et al., 2013 <sup>20</sup>	3	64 / 72 / 74	Tipo 2B, 2B, adquirido	I. delgado	Si	Danazol	1 año / 3 años / 3 años	Disminución de transfusiones	1 DILI	
Tachil et al., 2013 <sup>19</sup>	2	33 / 60	Tipo 3, tipo 3	Estómago y duodeno	Si	Tamoxifeno	14 meses / 4 meses	Libre de sangrado, suspensión de profilaxis	No / Flujo vaginal	1 caso refractario talidomida y atorvastatina
Bowers et al., 2000 <sup>18</sup>	2	48 / 69	Tipo 2A, Tipo 1	Estómago, I. delgado y colon	Si	Octreotide	No reportado / 13 meses	Estabilización de Hb. Libre de reingresos hospitalarios	Esteatorrea y elevación de glicemia	1er paciente con recaídas al suspender fármaco
Hirri et al., 2006 <sup>14</sup>	1	54	Tipo 2B	Estómago, I delgado, colon	Si	Talidomida	6 meses	Libre de sangrado, libre de transfusiones	No	Suspensión de octreotide por esteatorrea
Nomikou et al., 2009 <sup>15</sup>	1	58	Tipo 2B	Estómago, I. delgado y colon	Si	Talidomida	12 meses	Disminución de sangrado, reducción 30% de Tx GR	Fatiga	Refractaria a octreotide. 1 año de talidomida, luego con raloxifeno
Makris et al., 2015 <sup>23</sup>	5	52,2 (promedio)	No descrito	No precisado	No precisado	Talidomida	No precisado	No exitoso	No informado	Revisión de 48 casos de angiodisplasia, solo 5 tratados con talidomida. No se profundiza en estos casos
Sohal et al., 2008 <sup>16</sup>	1	55	Tipo 1	I. delgado y colon	Si	Atorvastatina	6 meses	Libre de sangrado y transfusiones, reducción de profilaxis	No	Refractario a talidomida
Alikhan et al., 2009 <sup>17</sup>	1	59	Tipo 2A	I. delgado y colon	Si	Atorvastatina	1 año	Libre de reingresos hospitalarios, libre de transfusiones	No reportada	RAM a talidomida

Atx: ácido tranexámico, DDAVP: desmopresina, Hb: hemoglobina, Tx: transfusión, GR: glóbulos rojos, RAM: reacción adversa a medicamentos.

250 ug subcutáneo tres veces al día en el episodio de sangrado agudo, con una dosis de mantención de 100 ug subcutáneo en días alternos. En este caso, la paciente no requirió nuevos ingresos hospitalarios en un período de seguimiento de 13 meses.

La atorvastatina también se ha descrito como posible terapia, se describe un caso con dosis inicial de 10 mg vo en la noche, aumentando 10 mg por mes para hasta dosis de 80 mg, en este caso se observó disminución de hospitalizaciones y necesidad de transfusión de glóbulos rojos en un seguimiento de 9 meses<sup>16</sup>.

Otro reporte del uso de atorvastatina, usando dosis escalonadas de 10 mg, llegando hasta 40 mg en un período de 3 meses<sup>17</sup> mostró una estabilización de la hemoglobinemia en un periodo de 6 meses, pero se mantuvo el uso de profilaxis con vWf, 1 vez a la semana.

Tamoxifeno<sup>19</sup> se probó en un paciente varón que no había respondido a talidomida/atorvastatina. Su uso fue propuesto por su rol en el tratamiento de la telanectasia hereditaria hemorrágica, siendo su rol antriestrogénico el causante de su efecto antiangiogénico. Se observó una respuesta completa a los 3 meses, sin evidencia endoscópica de angiodisplasia, con discontinuación de la profilaxis con liofilizado de vWf.

Danazol<sup>20</sup> a dosis inicial de 100 mg día, hasta dosis máxima de 500 mg vo día, se reporta en tres pacientes, con beneficios similares a los descritos para otros medicamentos, pero en un caso el paciente presentó injuria hepática asociada a drogas (DILI).

## Discusión

La finalidad de esta revisión fue revelar el rol del factor von Willebrand en el desarrollo de angiodisplasia gastrointestinal, desde una relación casual ya descrita en la década de 1960, hasta su confirmación causal descrita por Starke y col<sup>7</sup> en el 2011.

Al comprender la fisiopatología de esta asociación podemos plantear un enfoque terapéutico que comprenda, por una parte, el tratamiento del episodio de sangrado agudo y, por otra parte, el diseño de estrategias para prevenir recurrencias y evitar la progresión de la angiodisplasia.

En el tratamiento habitual de pacientes con

vWD y sangrado recurrente por angiodisplasia intestinal se describe, además del tratamiento local, la profilaxis con liofilizado de vWf, que consiste en aplicar liofilizado intravenoso 2 o 3 veces por semana.

Este tratamiento no ha demostrado ser tan eficiente como en otros sangrados mucocutáneos, es de alto costo y no está cubierto en Chile por las garantías explícitas en salud (GES), por lo que es de difícil acceso para muchos de nuestros pacientes.

Según lo revisado, pensamos que fundamentos fisiológicos para incluir dentro del algoritmo de manejo de estos pacientes el uso de inhibidores de la angiogénesis. Según la escasa bibliografía, su uso podría disminuir la tasa de sangrado recurrente, la necesidad de endoscopías terapéuticas y el uso de liofilizado de vWf<sup>2,14</sup>.

Cabe señalar que los reportes de casos pueden estar sujetos a sesgo de población y, por tanto, se necesitan estudios bien diseñados para evaluar la eficacia y los efectos secundarios de estos fármacos para la terapia de la hemorragia gastrointestinal en pacientes con vWD<sup>12</sup>.

Por ahora, y por lo poco frecuente de esta patología, no podemos dar una recomendación de tratamiento con alguno de estos medicamentos, posiblemente, la elección debiera basarse en la experiencia del manejo de las distintas terapias el acceso a ellas y los posibles efectos adversos, según cada paciente.

## Referencias

- Hoffman R, et al Editores. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 8th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2018.
- Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med* 2017; 376 (7): 701-2.
- Selvam S, James P. Angiodysplasia in von Willebrand disease: understanding the clinical and basic science. *Semin Thromb Hemost* 2017; 43 (6): 572-80.
- Franchini M, Mannucci PM. Gastrointestinal angiodysplasia and bleeding in von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2014; 112: 427-31.
- Randi AM, Smith KE, Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. *Blood* 2018; 132: 132-40.
- Randi AM, Laffan MA, Starke RD. Von Willebrand factor, angiodysplasia and angiogenesis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013; 5 (1): e2013060.

7. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, Dryden NH, McKinnon TA, Sutton RE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood* 2011; 117: 1071-80.
8. Heyde EC. Gastrointestinal bleeding in aortic stenosis. *N Engl J Med* 1958; 259: 196.
9. Alhumood SA, Devine DV, Lawson L, Nantel SH, Carter CJ. Idiopathic immune-mediated acquired von Willebrand's disease in a patient with angiodysplasia: Demonstration of an unusual inhibitor causing a functional defect and rapid clearance of von Willebrand factor. *Am J Hematol* 1999; 60: 151-7.
10. Franchini M, Mannucci PM. Von Willebrand disease-associated angiodysplasia: a few answers, still many questions. *Br J Haematol* 2013; 161 (2): 177-82.
11. Abshire TC, Federici AB, Álvarez MT, Bowen J, Carcao MD, Cox Gill J, et al. Prophylaxis in severe forms of von Willebrand's disease: results from the von Willebrand Disease Prophylaxis Network (vWD PN). *Haemophilia* 2013; 19 (1): 76-81.
12. LeebeekFWG, Atiq F. How to manage severe von Willebrand disease. *Br. J Haematol* 2019; 187(4): 418-30.
13. Bartlett JB, Dredge K, Dalglish AG. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. *Nat Rev Cancer* 2004; 4 (4): 314-22.
14. Hirri HM, Green PJ, Lindsay J. Von Willebrand's disease and angiodysplasia treated with thalidomide. *Haemophilia* 2006; 12 (3): 285-6.
15. Nomikou E, Tsevrenis V, Gafou A, Bellia M, Theodossiadis G. Type IIB Von Willebrand disease with angiodysplasias and refractory gastrointestinal bleeding successfully treated with thalidomide. *Haemophilia* 2009; 15 (6): 1340-2.
16. Sohal M, Laffan M. Von Willebrand disease and angiodysplasia responding to atorvastatin. *Br J Haematol* 2008; 142 (2): 308-9.
17. Alikhan R, Keeling D. Von Willebrand disease, angiodysplasia and atorvastatin. *Br J Haematol* 2010; 149 (1): 159-60.
18. Bowers M, McNulty O, Mayne E. Octreotide in the treatment of gastrointestinal bleeding caused by angiodysplasia in two patients with von Willebrand's disease. *Br J Haematol* 2000; 108 (3): 524-7.
19. Thachil J, Hay CR, Campbell S. Tamoxifen for recurrent bleeds due to angiodysplasia in von Willebrand's disease. *Haemophilia* 2013; 19 (5): e313-5.
20. Botero JP, Pruthi RK. Refractory bleeding from intestinal angiodysplasias successfully treated with danazol in three patients with von Willebrand disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2013; 24 (8): 884-6.
21. Khatri NV, Patel B, Kohli DR, Solomon SS, Bull-Henry K, Kessler CM. Lenalidomide as a novel therapy for gastrointestinal angiodysplasia in von Willebrand disease. *Haemophilia* 2018; 24 (2): 278-82.
22. Tsagianni A, Comer DM, Yabes JG, Ragni MV. Von Willebrand disease and gastrointestinal bleeding: A national inpatient sample study. *Thromb Res* 2019; 178: 119-23.
23. Makris M, Federici AB, Mannucci PM, Bolton-Maggs PH, Yee TT, Abshire T, et al. The natural history of occult or angiodysplastic gastrointestinal bleeding in von Willebrand disease. *Haemophilia* 2015; 21 (3): 338-42.
24. Ramsay DM, Buist TAS, Macleod DAD, Heading RC. Persistent gastrointestinal bleeding due to angiodysplasia of the gut in von Willebrand's disease. *Lancet* 1976; 2 (7980): 275-8.