

## Seguridad de la endoscopia y biopsia esofágica en un paciente con esofagitis eosinofílica y enfermedad de Von Willebrand

### Safety of esophageal endoscopy and biopsy in a patient with eosinophilic esophagitis and Von Willebrand disease

Sebastián Herrera-Hoyos<sup>1</sup> , César Augusto Ortiz-Gualdrón<sup>2</sup> 

**Resumen.** La esofagitis eosinofílica (EoE) es una enfermedad causada por una respuesta inmune frente a antígenos alimentarios en contacto con la mucosa esofágica; por su parte, la enfermedad de Von Willebrand (EVW) es el trastorno hemorrágico hereditario más común en los seres humanos. La característica central de todos los tipos de EVW, es la presencia de cantidades reducidas o de formas anormales del factor de Von Willebrand (FVW) en el torrente sanguíneo. Debido a que no se han reportado casos previos de EVW tipo 2A asociada a EoE, se describe este caso clínico con el objetivo principal de dar a conocer el hallazgo casual de estas dos patologías, la seguridad de la evaluación por endoscopia de vías digestivas altas y el pronóstico de posibles complicaciones.

**Palabras clave:** esofagitis eosinofílica, enfermedad de Von Willebrand, endoscopia del sistema digestivo, complicaciones, hemorragia, esófago, biopsia.

**Abstract.** Eosinophilic esophagitis (EoE) is a disease caused by an immune response against food antigens in contact with the esophageal mucosa; alternatively, Von Willebrand disease (VWD) is the most common inherited bleeding disorder in humans. The central characteristic of all types of VWD is the presence of reduced amounts or abnormal forms of VWF in the bloodstream. Since no previous cases of VWD type 2A associated to EoE have been reported, this clinical case is described with the main objective to present the coincidental finding of these two pathologies, the safety of the evaluation by upper gastrointestinal endoscopy, and the prognosis of possible complications.

**Keywords:** eosinophilic esophagitis, Von Willebrand disease, endoscopy, digestive system, complications, bleeding, esophagus, biopsy.

<sup>1</sup> Médico, Diplomado en Ultrasonografía Diagnóstica y Doppler, Diplomado en Sedación y Valoración Preanestésica, Intergastro S.A. Medellín, Colombia. E-mail: seheho29@gmail.com.

<sup>2</sup> Médico, Especialista en Cirugía General y Laparoscopia, Especialista en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, Intergastro S.A. Medellín, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.  
Medicina & Laboratorio 2023;27:39-44. <https://doi.org/10.36384/01232576.619>.

Recibido el 19 de agosto de 2022; aceptado el 9 de octubre de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2023<sup>®</sup>.

## Introducción

La esofagitis eosinofílica (EoE, del inglés, *Eosinophilic Esophagitis*) es una enfermedad inflamatoria del esófago de carácter crónico, que clínicamente se caracteriza por síntomas de disfunción esofágica e histológicamente por inflamación esofágica en la que predominan los eosinófilos. Desde la caracterización inicial de la EoE como un síndrome clínico patológico propio, distinto de la gastroenteritis eosinofílica, llevada a cabo a principios del año 1990 por dos grupos independientes de investigadores, su prevalencia ha aumentado dramáticamente, hasta afectar al menos a un habitante por cada 2.000 en Europa y Norteamérica [1]. En general, con los esteroides mejoran tanto los síntomas como los hallazgos histológicos, al disminuir el infiltrado eosinofílico en el tejido; sin embargo, una vez suspendidos, la mayoría de los pacientes presentan reaparición del cuadro [2].

Por su parte, la enfermedad de Von Willebrand (EVW) es el trastorno hereditario más frecuente de las proteínas de la coagulación en los seres humanos. Existen tres tipos: 1, 2 (A, B, N, M) y 3. Está asociada a mutaciones en el cromosoma 12 en la región p13.2, que codifica para el factor de Von Willebrand (FVW), el cual se sintetiza en las células endoteliales y megacariocitos [3]. La EVW presenta una distribución a escala mundial, y es también común en otras especies animales, como perros y cerdos. Su prevalencia en la población humana varía dependiendo del enfoque utilizado para definir el diagnóstico [4]. En dos grandes estudios prospectivos epidemiológicos se ha encontrado que hasta el 1 % de una población, predominantemente pediátrica, manifiesta síntomas y signos de laboratorio de EVW, siendo la tipo 1 la más común [1]. De las variantes de la EVW tipo 2, la 2A es la más común,

y se caracteriza por una pérdida de la función del FVW dependiente de las plaquetas, debida a la ausencia de formas de la proteína de alto peso molecular, por lo general se hereda de forma autosómica dominante, pero también se puede heredar de forma autosómica recesiva, y sus manifestaciones hemorrágicas pueden ser de moderadas a severas [5,6]. Existen variantes de las mutaciones genéticas causantes de la enfermedad como la p.P1162L descrita en los tipos 1, 1C, 2A y 2B, que presentan expresión y función de FVW normales con la ausencia de síntomas hemorrágicos, pero con la relación cofactor de ristocetina/antígeno del FVW alterada [7].

En términos generales, el tratamiento de la EVW puede dividirse en dos tipos: terapias coadyuvantes para proporcionar un beneficio hemostático indirecto, y tratamientos que incrementan las concentraciones plasmáticas de FVW y factor VIII (FVIII). Entre las terapias coadyuvantes, se describe la desmopresina para la profilaxis de cirugía no mayor y el tratamiento de hemorragias que no ponen en peligro la vida, en variantes de EVW que responden a este agente [8], así mismo, se recomienda ácido tranexámico o aminocaproico por vía oral [9]. En caso de cirugías mayores o hemorragias severas, se recomienda la administración de desmopresina asociada a concentrados de FVW/FVIII, tomando en cuenta el nivel del FVW y del FVIII, que deben ser >30 UI/dL o >50 UI/dL, dependiendo del procedimiento [8,10].

Debido a que no se encuentran informes previos de superposición de EVW tipo 2A y EoE, la seguridad de las biopsias esofágicas, así como el riesgo de complicaciones hemorrágicas durante los controles, no son conocidos. El objetivo de este artículo es dar a conocer la rara coexistencia incidental de es-

tas dos patologías y la seguridad de practicar un procedimiento como lo es la endoscopia de vías digestivas altas (EVDA) con toma de biopsias.

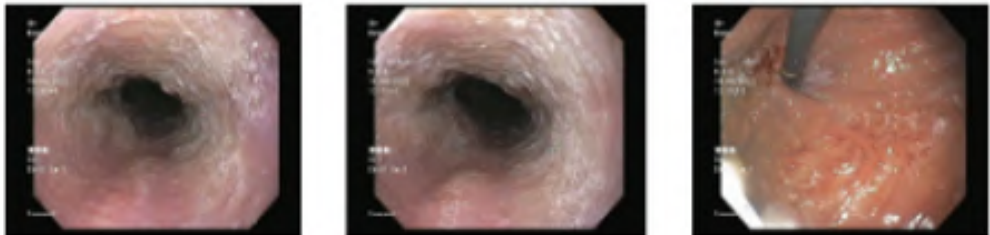
## Caso clínico

Se trata de un paciente masculino de 22 años de edad, con antecedente patológico de enfermedad de Von Willebrand tipo 2A desde el 1 de enero de 2017, en control por el servicio de Hematología, con episodios de epistaxis ocasionales, sin otras manifestaciones hemorrágicas ni requerimiento de tratamiento. Los paraclínicos reportados fueron un nivel del factor de Von Willebrand (FVW:Ag) de 44 %, la actividad del factor FVW/cofactor de ristocetina (FVW:RCo) de 23 %, el nivel de factor VIII de 73 %, relación FVW:RCo/FVW:Ag de 0,5, agregación plaquetaria inducida por ristocetina (RIPA) normal y multímeros anormales, con plaquetas en 248.000/ $\mu$ L y valores de TP (10,9 segundos) y TPT (35 segundos) dentro de rangos normales. El paciente había iniciado sintomatología de disfagia y pirosis aproximadamente 3 meses antes de acudir al servicio de Gastroenterología, en donde se evaluó y se indicó realizar EVDA, con protocolo de tratamiento preendoscópico y sin profilaxis para sangrado digestivo, ya

que el paciente se encontraba hemodinámicamente estable y sin manifestaciones hemorrágicas recientes.

La finalidad de la EVDA era evaluar algún hallazgo compatible con cuerpo extraño, sin embargo, durante el estudio se evidenció el esófago con luz, calibre y motilidad de aspecto normal en tercio superior, medio e inferior, línea Z localizada a 37 cm de la arcada dentaria, y cardias localizado al mismo nivel, la línea Z regular, y finalmente, cardias cerrado, con todos los segmentos de la mucosa de apariencia en papel crepé, con edema, anillos y surcos lineales (**figura 1**).

Ante lo observado, y teniendo en cuenta que el paciente no había presentado manifestaciones hemorrágicas recientes, sin necesidad de tratamiento o profilaxis, se tomaron biopsias del esófago superior e inferior, finalizando el estudio de forma exitosa, sin complicaciones, con un diagnóstico probable de esofagitis eosinofílica a descartar por biopsia, diagnóstico que confirmó la biopsia 12 días después. Posteriormente, el paciente fue remitido al área de Gastroenterología para iniciar tratamiento, planificar el tiempo de duración del mismo, y recomendar los intervalos de tiempos para un nuevo estudio. Actualmente el paciente se



**Figura 1.** Esófago con calibre y motilidad preservada, la línea Z regular, sin evidencia de hernia hiatal, con todos los segmentos de la mucosa de apariencia en papel crepé, con edema, anillos y surcos lineales.

encuentra en tratamiento con fluticasona vía oral por 6 meses, con estudio de tipo EVDA de control en 6 meses, para así evaluar si se practica nuevo estudio histológico. Por otra parte, no hubo necesidad de dilataciones, porque no se evidenció estenosis esofágica.

## Discusión

Hasta el momento solo existe un caso reportado por Corder y colaboradores [1], donde se muestra la coexistencia de enfermedad de Von Willebrand tipo 2B y esofagitis eosinofílica en un paciente con múltiples manifestaciones hemorrágicas y disfagia de 8 años de evolución, el cual ameritó profilaxis pre-endoscópica. El paciente del presente caso clínico era un tipo 2A, que solo presentó disfagia, sin manifestaciones hemorrágicas previas, por lo que no ameritó un protocolo profiláctico [4].

Los pacientes con enfermedades hemorrágicas hereditarias tienen un riesgo de sangrado similar al de pacientes que toman anticoagulantes orales o antiagregantes plaquetarios, y algunos estudios han demostrado que los pacientes con estos medicamentos tienen bajas tasas de sangrado cuando son sometidos a procedimientos endoscópicos asociados a un bajo riesgo de sangrado [4]. La ausencia de sangrado frecuente en nuestro paciente, podría estar asociada a la variante genética descrita anteriormente (p.P1162L) [7], sin embargo, no tiene estudios genéticos que la confirmen. Con respecto a esto, Weyand y Flood [11] describen que existe una proporción de la población de aproximadamente 1 % con niveles bajos de FVW sin acompañarse de la sintomatología hemorrágica frecuente, así como también se reporta la presencia de síntomas hemorrágicos leves en po-

blaciones sanas. A pesar de que anteriormente se recomendaba que los pacientes con niveles de FVW entre 30 UI/dL y 50 UI/dL fueran clasificados como un FVW bajo, con un riesgo modesto de sangrado, las pautas más recientes recomiendan encarecidamente un diagnóstico de EVW en pacientes con antecedentes de hemorragia y con dichos niveles [11].

En la EoE, las biopsias esofágicas son fundamentales para establecer el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, y debido a la naturaleza irregular del infiltrado eosinofílico, se requieren múltiples biopsias de varias ubicaciones esofágicas [1]. Evaluando estudios anteriores no se han tenido otros informes o casos donde coexistan la EVW y la EoE, tampoco se ha establecido la seguridad de las biopsias esofágicas y la dilatación en estos pacientes, así como el riesgo de complicaciones hemorrágicas. En nuestro caso, ante la ausencia de manifestaciones hemorrágicas previas al procedimiento y con el antecedente de no requerir tratamiento o profilaxis, se decidió la toma de biopsias por el hallazgo casual de lesiones compatibles con una EoE, procedimiento realizado sin ningún tipo de complicaciones. En una revisión realizada por Uchida y colaboradores [12], se demuestra el gran interés que ha surgido en descubrir biomarcadores no invasivos en suero para el estudio de la EoE; hasta ahora se han descrito aumentos de la eotaxina-3, canales de cloruro (CLC, del inglés, *Chloride Channel*), proteína catiónica del eosinófilo (ECP, del inglés, *Eosinophil Cationic Protein*), neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN, del inglés *Eosinophil-Derived Neurotoxin*), proteína básica de mielina (MBP, del inglés, *Myelin Basic Protein*), interleuquina 15 (IL-15) y factor de crecimiento transformante beta-1 (TGF-β1).

A pesar de que el sangrado es la principal complicación de la toma de biopsia, y que el tratamiento se indica para corregir la hemorragia o como profilaxis en caso de un procedimiento quirúrgico, a diferencia de lo que sucede en la hemofilia, no se prescribe regularmente a los pacientes con EVW, porque usualmente las hemorragias son menos severas; sin embargo, ya que no existe un consenso en las indicaciones para dar profilaxis a los pacientes con EVW [13], siempre se recomienda evaluar el subtipo de Von Willebrand, y determinar si amerita tratamiento o estrategia profiláctica en conjunto con un hematólogo [1]. El protocolo usado en este caso clínico fue satisfactorio en vista de que el paciente fue previamente evaluado por el servicio de Hematología, quien dio aval para la endoscopia, obteniéndose de esta forma un diagnóstico concluyente con un tratamiento oportuno y mejoría de los síntomas previos, sin retrasar el procedimiento por protocolos innecesarios y costosos.

## Conclusión

Se puede concluir que a pesar de que exista un solo caso reportado hasta el momento de esofagitis eosinofílica y enfermedad de Von Willebrand, nuestro caso demuestra que se pueden realizar procedimientos endoscópicos con toma de biopsias sin complicaciones en pacientes selectos con trastornos de la coagulación, siempre y cuando haya monitorización de su condición durante el diagnóstico inicial y seguimiento, como lo fue en este caso, consiguiéndose que el paciente egresara de manera satisfactoria, sin ningún tipo de eventos adversos posteriores al procedimiento. A pesar del procedimiento exitoso de este paciente en particular, es importante que continúen las investigaciones con el fin

de desarrollar métodos diagnósticos no invasivos ante la sospecha de una EoE, como los biomarcadores en suero mencionados, que permitan la monitorización de los pacientes, cuyo manejo es usualmente crónico.

## Referencias

1. **Corder SR, Weston BW, Dellon ES.** Rare co-occurrence of eosinophilic esophagitis and type 2B von Willebrand disease: Implications for endoscopic surveillance and esophageal dilation. *ACG Case Rep J* 2019;6:e00069. <https://doi.org/10.14309/crj.0000000000000069>.
2. **Muñoz-Ortiz É, Juliao-Baños F.** Esofagitis eosinofílica: estado actual. *Iatreia* 2012;26:54-66.
3. **Tomaszewski M, Bienz M, Kherad O, Restellini S, Laffèche T, Barkun A, et al.** Low endoscopy bleeding risk in patients with congenital bleeding disorders. *Haemophilia* 2019;25:289-295. <https://doi.org/10.1111/hae.13691>.
4. **Davis A, Walsh M, McCarthy P, Brown G, Roberts S, Tran H, et al.** Tranexamic acid without prophylactic factor replacement for prevention of bleeding in hereditary bleeding disorder patients undergoing endoscopy: a pilot study. *Haemophilia* 2013;19:583-589. <https://doi.org/10.1111/hae.12146>.
5. **Sabih A, Babiker HM.** Von Willebrand disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Acceso 11 de agosto de 2022. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459222/>.
6. **Goodeve A, James P, Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al.** von Willebrand Disease. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2009. Acceso 12 de agosto de 2022. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7014/>.
7. **Doruelo AL, Haberichter SL, Christopherson PA, Boggio LN, Gupta S, Lentz SR, et al.** Clinical and laboratory phenotype variability in type 2M von Willebrand disease. *J Thromb Haemost* 2017;15:1559-1566. <https://doi.org/10.1111/jth.13742>.
8. **Tosetto A, Castaman G.** How I treat type 2 variant forms of von Willebrand disease. *Blood*

2015;125:907-914. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-551960>.

9. **Khan S, Guo X, Liu T, Iqbal M, Jiang K, Zhu L, et al.** An update on eosinophilic esophagitis: Etiological factors, coexisting diseases, and complications. *Digestion* 2021;102:342-356. <https://doi.org/10.1159/000508191>.
10. **Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, et al.** ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. *Blood Adv* 2021;5:301-325. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020003264>.
11. **Weyand AC, Flood VH.** Von Willebrand disease: Current status of diagnosis and management. *Hematol Oncol Clin North Am* 2021;35:1085-1101. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.07.004>.
12. **Uchida AM, Ro G, Garber JJ, Peterson KA, Round JL.** Models and tools for investigating eosinophilic esophagitis at the bench. *Front Immunol* 2022;13:943518. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.943518>.
13. **Tovar-Sánchez C, Salazar-Reviakina A, Rumbo-Romero JA, Sierra-Bretón MM, Madariaga-Perpiñán I, Zarante-Montoya I.** ¿Qué avances recientes hay en el entendimiento, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Von Willebrand?: una revisión de la literatura. *Univ Med* 2020;61:15. <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed61-2.vonw>