

Zaburzenia procesów hemostazy w autoimmunizacyjnych chorobach tarczycy

Haemostatic disorders in autoimmune thyroid diseases

Małgorzata Tomczyńska¹, Magdalena Łuszczyńska¹, Ireneusz Salata², Joanna Saluk^{1, 3}

¹Katedra Biochemii Ogólnej Wydziału Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego

²Centrum Medyczne „Multi-Med Plus” w Łodzi

³Zakład Toksykologii Wydziału Farmaceutycznego z Oddziałem Analityki Medycznej Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

STRESZCZENIE

W badaniach epidemiologicznych potwierdzono zwiększone ryzyko występowania nieprawidłowych mechanizmów hemostazy u osób z zaburzeniami czynności tarczycy. Hormony tarczycy kontrolują funkcje życiowe całego organizmu, w tym procesy hemostazy i prawidłową czynność układu sercowo-naczyniowego. Wśród powszechnych chorób tarczycy związanych z nieprawidłowym stężeniem hormonów we krwi wyróżnia się choroby autoimmunizacyjne, takie jak zapalenie tarczycy typu Hashimoto oraz chorobę Gravesa i Basedowa. Cechą charakterystyczną zaburzeń immunologicznych w tych chorobach jest obecność we krwi specyficznych przeciwciał skierowanych przeciwko własnym antygenom tarczycowym. Niekompetentna odpowiedź układu odpornościowego, skierowana przeciwko własnym tkankom, której towarzyszy przewlekły stan zapalny jest przyczyną niedoczynności bądź nadczynności tarczycy. W pracy przedstawiono opis patofizjologicznych zmian zachodzących w układzie hemostazy u osób

z nadczynnością i niedoczynnością gruczołu tarczowego.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (3), 214–221

Słowa kluczowe: autoimmunizacyjne choroby tarczycy, choroba Hashimoto, choroba Gravesa i Basedowa, zaburzenia procesów hemostazy, hormony tarczycy, nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy

ABSTRACT

Epidemiological studies have confirmed the increased risk of abnormal processes of haemostasis in patients with thyroid disorders. Thyroid hormones affect the whole body, including haemostatic mechanisms and function of cardiovascular system. Among the typical thyroid diseases that result in anomalous hormone levels in the blood can be distinguished autoimmune Hashimoto's thyroiditis and Grave's disease. The presence of specific antibodies in the blood directed against own thyroid antigens is typical for these autoimmune abnormalities. Patients with

Adres do korespondencji:

mgr Małgorzata Tomczyńska
Katedra Biochemii Ogólnej
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Łódzki
ul. Pomorska 141/143, 90–236 Łódź
tel. 42 635 44 82, faks 42 635 44 84
e-mail: tm@biol.uni.lodz.pl

autoimmune thyroid diseases suffer from chronic inflammation. The consequence of these processes is progression of hyperthyroidism or hypothyroidism, and a plurality of concomitant disorders. This review paper provides an overview of the pathophysiological changes in haemostatic system in patients with hypothyroidism or hyperthyroidism.

Choroby Serca i Naczyń 2016, 13 (3), 214–221

Key words: autoimmune thyroid diseases, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, disturbance of haemostasis, thyroid hormones, hyperthyroidism, hypothyroidism

WPROWADZENIE

Hemostaza jest skomplikowanym zespołem mechanizmów warunkujących integralność zamkniętego układu sercowo-naczyniowego [1]. Hormony tarczycy wpływają na sprawne działanie całego organizmu, w tym na przebieg procesów hemostazy i fizjologię układu sercowo-naczyniowego [2, 3]. Poznanie mechanizmów oddziaływania hormonów tarczycy — trijodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4) na podstawowe elementy układu hemostazy może mieć istotne znaczenie praktyczne dla rozwoju metod prewencji, diagnostyki oraz leczenia schorzeń układu sercowo-naczyniowego towarzyszących chorobom tarczycy. Celem pracy jest omówienie nieprawidłowości w układzie hemostazy towarzyszących autoimmunizacyjnym chorobom tarczycy.

MECHANIZMY HEMOSTAZY

Zespół fizjologicznych mechanizmów, określanych mianem hemostazy, zapewnia stan dynamicznej równowagi między procesami antykoagulacyjnymi i prokoagulacyjnymi krwi. Hemostaza to szereg współzależnych procesów utrzymujących w warunkach fizjologicznych przepływ krwi w naczyniach krwionośnych oraz służących zapobieganiu jej utracie w wyniku uszkodzenia naczynia. W utrzymanie prawidłowej hemostazy są zaangażowane liczne oddziałujące ze sobą elementy, w tym: ściana naczyń krwionośnych, płytki krwi, elementy kaskady krzepnięcia i układ fibrynolizy oraz komórki fagocytarne (układ siateczkowo-śródbłonkowy). Zachwianie dynamicznej równowagi istniejącej w układzie hemostazy między procesami pro- i przeciwzakrzepowymi wiąże się z uszkodzeniem ściany naczynia krwionośnego oraz zakłóceniem fizjologicznej czynności płytek krwi i białek osocza. Uszkodzenie komórek śródbłonka i odsłonięcie trombogennej warstwy podśródbłonkowej białek adhezyjnych prowadzi do adhezji i aktywacji płytek krwi oraz inicjacji kaskady krzepnięcia. Pobudzone płytki ulegają agregacji, formując czop płytkowy w miejscu przerwania

integralności śródbłonka, wydzielają substancje bioaktywne wzmagające krzepnięcie oraz dostarczają ujemnie naładowanej powierzchni prokoagulacyjnej niezbędnej do przebiegu kaskady krzepnięcia [4]. Proces krzepnięcia to łańcuchowa reakcja enzymatyczna obejmująca przekształcenie kolejnych czynników krzepnięcia z formy proenzymów do aktywnej postaci enzymów. Szlaki aktywacji osoczowych czynników krzepnięcia prowadzą ostatecznie do powstania aktywnej trombiny — kluczowego enzymu kaskady krzepnięcia. Trombina katalizuje przekształcenie rozpuszczalnego w osoczu białka krzepnięcia, fibrynogenu, w nierozpuszczalną fibrynę stanowiącą włóknik stabilizujący skrzep. Powstająca fibryna jest początkowo rozpuszczalna i wrażliwa na działanie enzymów. Jednak w wyniku jej usieciowania wiązaniami krzyżowymi, powstającymi wskutek działania czynnika XIII zwanego transglutaminazą (TGaza), powstaje ustabilizowana i nierozpuszczalna sieć fibryny, tak zwany włóknik stabilizowany, bardziej odporny na lizę [5]. Podczas uszkodzenia naczynia krwionośnego prawidłowo funkcjonujące mechanizmy krzepnięcia i fibrynolizy występują równocześnie. Ostatnią fazą procesu krzepnięcia jest rozpuszczanie skrzepliny, czyli fibrynoliza. Układ fibrynolityczny bierze udział w przebudowie tkanek, angiogenezie i gojeniu się ran. Powstający skrzep zapobiega utracie krwi, natomiast mechanizmy fibrynolizy, dzięki swojej szybkiej aktywacji i ograniczeniu aktywności do miejsca powstawania fibryny, zabezpieczają przed powikłaniami zakrzepowymi. Proces fibrynolizy pozwala utrzymać płynność przepływu krwi w łożysku naczyniowym w wyniku rozpuszczania śródnaczyniowych złogów fibryny. Mechanizm fibrynolizy opiera się na sukcesywnej proteolizie fibryny w wyniku działania plazminy, co zapobiega powstawaniu incydentów zakrzepowo-zatorowych.

Enzymy układu fibrynolitycznego, poprzez proteolityczny rozkład złogów fibryny, zapobiegają zatorowaniu naczynia krwionośnego przez narastający skrzep

[6]. Głównym enzymem układu fibrynolitycznego jest plazmina. Jest to proteaza serynowa, która w osoczu krwi występuje naturalnie w formie nieaktywnego zymogenu — plazminogenu. W wyniku działania aktywatorów plazminogenu zostaje wytworzony aktywny enzym, który degradowuje skrzep fibrynowy. Wśród aktywatorów plazminogenu należących do proteaz serynowych, wyróżnia się aktywator tkankowy (t-PA, *tissue plasminogen activator*), uwalniany z uszkodzonych komórek śródbłonna, który aktywuje wyłącznie plazminogen związany z fibryną. Ponadto występują inne aktywatory działające zarówno na wolny plazminogen, jak i związany w skrzepie. Jest to wytwarzany przez monocyty, makrofagi oraz komórki śródbłonna urokinazowy aktywator plazminogenu (u-PA, *urokinase plasminogen activator*) oraz generowana przez bakterie streptokinaza. W warunkach fizjologicznych proces fibrynolizy jest regulowany głównie poprzez inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*), który wpływa na t-PA, u-PA oraz α_2 -antyplazminę (α_2 AP, *alpha₂-antiplasmin*) hamującą aktywność plazminy. Kolejny inhibitor fibrynolizy TAFI (*thrombin activable fibrinolysis inhibitor*) jest aktywowany przez trombinę. Hamuje on proces fibrynolizy poprzez usuwanie z monomerów fibryny C-końcowych reszt lizyny niezbędnych do wiązania plazminogenu oraz t-PA, co wstrzymuje konwersję plazminogenu do plazminy [2, 4, 5].

Do utrzymania fizjologicznej hemostazy niezbędne jest kontrolowanie stężenia aktywnej trombiny. Z jednej strony warunkuje to sprawne funkcjonowanie mechanizmów prokoagulacyjnych w przypadku uszkodzenia ciągłości tkanek, z drugiej natomiast wyklucza ryzyko nadmiernego formowania wewnątrznaczyniowych zakrzepów przy wysokim stężeniu tego enzymu. Regulacja aktywności trombiny odbywa się na kilku niezależnych poziomach. Skuteczność mechanizmów przeciwzakrzepowych zależy od sprawności funkcjonowania śródbłonna, która jest uwarunkowana jego stanem. Prawidłowy śródbłonek uwalnia czynniki, między innymi tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) i prostacyclinę (PGI₂, *prostaglandin I₂*), rozkurczające mięśniówkę ściany naczyniowej. Aktywność hemostatyczna komórek śródbłonna służy zahamowaniu procesu krzepnięcia krwi, a podczas uszkodzenia śródbłonna — wytworzeniu skrzepu jedynie w miejscu odsłonięcia warstwy trombogenicznej [7, 8]. W procesie tym niezbędna jest obecność syntetyzowanej przez komórki śródbłonna antytrombiny III (ATIII, *anti-thrombin III*). Jest to inhibitor trombiny należący, podob-

nie jak kofaktor heparyny II, do grupy serpin odpowiedzialnych za bezpośrednie unieczynnienie trombiny. Jej zadaniem jest także hamowanie i inaktywacja plazminy, kalikreiny oraz szeregu czynników krzepnięcia: IXa, Xa, XIa i XIIa [9]. Istotne znaczenie w procesach antykoagulacyjnych odgrywa również znajdujący się na powierzchni śródbłonna inhibitor szlaku czynnika tkankowego (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), który w kompleksie z czynnikiem X powoduje hamowanie kompleksu czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*) i czynnika VII [10]. Innym białkiem obecnym na powierzchni endotelium jest trombomodulina (TM, *thrombomodulin*), która w kompleksie z trombiną charakteryzuje się zdolnością przeciwzakrzepową. Kompleks trombina–TM wpływa na białko C związane z receptorem śródbłonkowym EPCR (*endothelial-cell protein C receptor*), wywołując jego aktywację. Aktywowane białko C zostaje oddzielone od receptora, a następnie tworzy kompleks z białkiem S. Białko C jest proteazą serynową, która przy udziale białka S powoduje proteolityczną inaktywację wybranych czynników krzepnięcia. Rozkład aktywnego czynnika VIII krzepnięcia (stanowiącego kofaktor w aktywacji czynnika X w szlaku wewnątrzpocho-dnym) oraz degradacja aktywnego czynnika V krzepnięcia (kofaktor w kompleksie tenazy) zapobiega amplifikacji kolejnych etapów kaskady krzepnięcia [11, 12].

Prawidłowy przebieg procesów hemostazy zależy od wielu czynników — zarówno środowiskowych, jak i genetycznych. Obecnie w wielu badaniach potwierdza się zależność między występowaniem istotnych zmian w obrębie hemostazy a rozwojem chorób tarczycy o podłożu autoagresji [2].

AUTOIMUNIZACYJNE CHOROBY TARCZYCY

Sklassyfikowano kilka typów zaburzeń czynności gruczołu tarczowego wpływających na stężenie hormonów tarczycy we krwi. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania naukowców mechanizmami powstawania i rozwoju autoimmunizacyjnych chorób tarczycy (AITD, *autoimmune thyroid diseases*). Cechą charakterystyczną tego rodzaju zaburzeń jest obecność we krwi specyficznych przeciwciał skierowanych przeciwko własnym antygenom tarczycowym. Do najważniejszych chorób tarczycy o podłożu autoimmunizacyjnym zalicza się przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy typu Hashimoto oraz chorobę Gravesa i Basedowa. Choroby te mogą występować w postaci jawnej oraz utajonej, czyli w podklinicznej fazie choroby [13].

Podkliniczna postać chorób tarczycy, przebiegająca bezobjawowo, jest rozpoznawana wyłącznie na podstawie odbiegającego od normy, zbyt wysokiego bądź za niskiego, stężenia hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid-stimulating hormone*). Utajona faza nadczynności lub niedoczynności gruczołu tarczowego to najczęściej istniejąca postać nieprawidłowej czynności tarczycy, występująca u 4–10% ogółu populacji, przy czym kilkakrotnie częściej u płci żeńskiej [3, 14, 15]. W badaniach przeprowadzonych w *Whickham Survey* wykazano, że najbardziej narażone na powstawanie zaburzeń pracy tarczycy są kobiety powyżej 45. roku życia, co może się wiązać ze zmianami hormonalnymi w okresie pokwitania [3, 16]. Podkliniczna postać choroby występuje co najmniej 5 razy częściej w stosunku do formy klinicznie jawnej [17].

U osób z rozpoznanymi AITD występuje niekompetentna odpowiedź układu odpornościowego skierowana przeciwko własnym tkankom, której towarzyszy przewlekły stan zapalny. Rozwój AITD jest procesem długotrwałym, przebiegającym wieloetapowo. Początek choroby jest zwykle trudny do ustalenia, jednak obecnie istnieje wyraźna tendencja do rozpoznawania stanu chorobowego u coraz młodszych pacjentów, w tym u dzieci [18]. Jest to bardzo niepokojące zjawisko, gdyż dwa główne hormony tarczycy — T4 i T3 — regulują przebieg procesów fizjologicznych w obrębie całego organizmu. Wpływają one na metabolizm komórkowy oraz na mechanizmy proliferacji i apoptozy [19, 20].

Wydzielanie hormonów tarczycy na stałym poziomie jest regulowane w mechanizmie ujemnego sprzężenia zwrotnego zachodzącego w układzie podwzgórzowo-przysadkowo-tarczycowym. Zakłócenie tej naturalnej regulacji wydzielania objawia się nieprawidłowym stężeniem hormonów we krwi. W warunkach fizjologicznych podwzgórze, produkując tyreoliberynę (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*), pobudza przysadkę mózgową do prawidłowego wydzielania TSH. Właściwe stężenie TRH pozwala na utrzymanie stałego poziomu i odpowiedniej syntezy TSH, z kolei TSH pobudza tarczycę do produkcji hormonów, głównie T4 [21]. Stężenia T3 i T4 wpływają na wydzielanie kalcytoniny — hormonu tarczycy regulującego stężenie wapnia w osoczu. Kalcytonina bierze udział w przebudowie tkanki kostnej, wpływając na aktywność osteoklastów. Prawidłowe stężenia T3 i T4 regulują tempo obrotu kostnego i resorpcję tkanki kostnej, przez co utrzymują jej prawidłową gęstość [22–24]. Wpływ hormonów tarczycy

na procesy metaboliczne opiera się na mechanizmach genomowym i pozagenomowym. Oddziaływanie genomowe zachodzi w wyniku połączenia T3 z receptorem jądrowym, co powoduje aktywację bądź hamowanie ekspresji genów określonych białek strukturalnych lub enzymatycznych. Mechanizm pozagenomowy polega na połączeniu hormonów tarczycy z białkami w obrębie mitochondriów oraz błon komórkowych, efektem czego jest zmiana aktywności kinaz białkowych, transportu jonów, procesów proliferacji oraz angiogenezy [25]. Hormony tarczycy stymulują syntezę białek, w tym białek enzymatycznych kluczowych dla przemian metabolicznych. Regulują metabolizm lipidów, przyspieszają przemiany cholesterolu w wątrobie i zwiększają jego wychwyt we krwi. Regulują gospodarkę wodno-mineralną i wspomagają usuwanie wody z organizmu. Zwiększają zapotrzebowanie na tlen i przyspieszają spalanie wewnątrzkomórkowe, co wiąże się z termoregulacją organizmu. Wpływają na stężenie glukozy, przyspieszają resorpcję węglowodanów w jelitach oraz stymulują proces glikogenolizy. Zaburzają supresyjny wpływ insuliny na zachodzące w wątrobie procesy glikolizy i glukoneogenezy. W badaniach dowiedziono, że wysokie stężenie hormonów tarczycy w chorobie Gravesa i Basedowa stanowi czynnik rozwoju nietolerancji glukozy. Nadczynność tarczycy wzmagą także odpowiedź lipolityczną stymulowaną noradrenaliną. Zaburzenia te ustępują równocześnie z ustąpieniem symptomów nadczynności tarczycy. W niedoczynności tarczycy typu Hashimoto obserwuje się zmniejszoną glukoneogenezę i glikogenolizę oraz ograniczenie zapotrzebowania na insulinę [26, 27].

Przebieg choroby Gravesa i Basedowa wiąże się z jej aktywacją i samoistnymi remisjami. Występuje wiele czynników, które mogą pobudzać rozwój tej choroby, w tym czynniki endogenne, zarówno genetyczne, jak i niegenetyczne (wewnątrz-tarczycowe), oraz egzogenne bodźce środowiskowe. Jednak według obecnego stanu wiedzy tę chorobę klasyfikuje się jako schorzenie o niewyjaśnionej w pełni etiologii. Jej obraz kliniczny obejmuje występowanie wola, nadczynność gruczołu i objawy pozataarczycowe, w tym orbitopatię tarczycową (zapalenie mięśni, tkanki tłuszczowej oraz łącznej w obrębie oczodołu), dermopatię tarczycową (obrzęk przedgoleniowy) oraz akropatię tarczycową (obrzęk palców rąk lub stóp). W patogenezie choroby Gravesa i Basedowa dochodzi przede wszystkim do nieprawidłowej czynności limfocytów T regulatorowych (Treg,

regulatory T cells), co w konsekwencji rzutuje na zwiększenie aktywności limfocytów B. Pobudzone limfocyty B wytwarzają przeciwciała przeciwarczycowe, głównie skierowane przeciwko receptorom dla TSH (TRAb, *thyrotropin receptor antibodies*). Są to przeciwciała stymulujące, które pobudzają działanie tyreocytów [24, 28], czego skutkiem jest powstanie wola i nadmierna produkcja hormonów tarczycy mimo zahamowania wydzielania TSH przez komórki przysadki [24, 28]. Rezultatem tych procesów jest zwiększona aktywność gruczołu tarczowego prowadząca do rozwoju nadczynności tarczycy [29].

Do AITD zalicza się również limfocytarne zapalenie tarczycy, znane jako choroba Hashimoto. Choć najczęściej uznaje się ją za chorobę z autoagresji i zarazem chorobę wydzielania wewnętrznego, to jej etiopatogeneza nie została jeszcze zdefiniowana. Od 7 do 8 razy częściej jest rozpoznawana u kobiet niż u mężczyzn, co wskazuje na udział hormonów płciowych w jej powstawaniu [30]. Istnieje wiele czynników genetycznych i środowiskowych wpływających na rozwój choroby, przy czym istotne jest też współistnienie innych schorzeń autoimmunizacyjnych. Na rozwój choroby mogą wpływać czynniki egzogenne, takie jak palenie tytoniu, występowanie infekcji bakteryjnych czy wirusowych, które inicjują reakcję krzyżową z antygenem tarczycowym [31]. Przyczyn rozwoju choroby upatruje się w zaburzonej czynności limfocytów T [32]. W chorobie Hashimoto charakterystyczne jest występowanie nacieków limfocyтарnych w obrębie gruczołu tarczycy, gdzie są produkowane autoprzeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie (aTPO, *antithyroid peroxidase antibodies*) i tyreoglobulinie (aTG, *antithyroglobulin antibodies*) [33]. Tyreoperoksydaza i tyreoglobulina to białka niezbędne do syntezy hormonów tarczycy. Tyreoglobulina wiąże kolejne atomy jodu, wytwarzając, odpowiednio, cząsteczki monojodotyrozyny i diiodotyrozyny przy udziale peroksydazy. W wyniku wewnątrzcząsteczkowej konwersji struktury tyreoglobuliny tworzą się, odpowiednio, T3 i T4. W wyniku działania przeciwciał aTPO proces ten zostaje zaburzony [13]. Przeciwciała przeciwarczycowe są czynnikiem cytotoksycznym i odpowiadają za aktywację limfocytów T cytotoksycznych (Tc, *cytotoxic T cells*). Upośledzenie funkcji tarczycy wynika głównie ze wzmożonej aktywności cytokin prozapalnych wydzielanych przez limfocyty, co prowadzi do nasilenia apoptozy komórek nabłonka tarczycy [34, 35]. Niszczenie komórek tarczycy jest przyczyną niedostatecznej produkcji hormonów wskutek działania przeciwciał aTPO i aTG, czego konsekwencją

jest rozwijająca się niedoczynność hormonalna gruczołu [31]. Wskutek autoagresji w stanie trwałej i zaawansowanej niedoczynności tarczycy w organizmie rozwija się przewlekły stan zapalny [33].

Choroba Hashimoto może występować w fazie przedklinicznej, wtedy zwykle przebiega bezobjawowo, lub mieć postać jawną, ale pojawiające się wówczas objawy mogą być niecharakterystyczne dla hipotyreozy. Na początku choroby występuje zazwyczaj łagodna i przemijająca nadczynność tarczycy, która może się przekształcić w stan eutyreozy, po którym często rozwija się trwała niedoczynność tarczycy, będąca konsekwencją autodestrukcji komórek tarczycy. Niekiedy w początkowym stadium choroby Hashimoto jej objawy mogą być takie same jak w przypadku rozwoju nadczynności tarczycy, dlatego bywa mylona z chorobą Gravesa i Basedowa [36].

Rozwój AITD to narastający i niepokojący problem zdrowotny, zwłaszcza że proces autoagresji ulega aktywacji wskutek trudnych do zidentyfikowania czynników genetycznych i środowiskowych oraz generuje wtórnie rozwijające się niebezpieczne choroby innych narządów i układów. W przewlekłym przebiegu AITD istotną rolę odgrywają mediatory zapalne, których nadprodukcja jest przyczyną utrzymującego się długotrwałe stanu zapalnego gruczołu tarczowego [21, 24]. Wiadomo, że konsekwencją procesu zapalnego jest zwiększona ilość reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*), co wynika z zaburzeń równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej wskutek zwiększenia produkcji ROS oraz osłabienia mechanizmów ochrony antyoksydacyjnej, także u pacjentów z przewlekłym autoimmunizacyjnym zapaleniem tarczycy. Kwestią sporną pozostaje natomiast zależność między stężeniem hormonów tarczycy we krwi a poziomem stresu oksydacyjnego [33, 37]. Zmiany hemostazy mogą również być spowodowane zaburzeniami w systemie antyoksydacyjnym organizmu. Jednak wyniki dotyczące roli stresu oksydacyjnego w AITD nie są jednoznaczne i zagadnienie to wymaga dodatkowych badań potwierdzających [38].

ZABURZENIA PROCESÓW HEMOSTAZY W NADCZYNNOŚCI I NIEDOCZYNNOŚCI TARCZYCY

Zmiany fizjologii układu krzepnięcia u osób z jawną nadczynnością bądź niedoczynnością tarczycy mogą mieć zróżnicowany przebieg i stopień nasilenia, a ich charakter zależy od wielu czynników, w tym od czasu trwania choroby, wieku i ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Dotychczasowe badania wskazują na tendencję

do występowania wzmożonej aktywności procesów prokoagulacyjnych u osób z jawną nadczynnością oraz do wzrostu potencjału antykoagulacyjnego u pacjentów z jawną niedoczynnością tarczycy. Dane z piśmiennictwa nie dostarczają natomiast dostatecznie jednoznacznych informacji na temat czynności układu krzepnięcia w podklinicznej postaci niedoczynności i nadczynności tarczycy, najprawdopodobniej ze względu na bezobjawowy przebieg choroby, który nie skłania do konsultacji lekarskiej [2].

Autorzy nielicznych prac donoszą, że w jawnej niedoczynności tarczycy obniża się aktywność VIII czynnika krzepnięcia i czynnika von Willebranda (vWF, *von Willebrand factor*) — kofaktora rystocetyny. Stanowi to przyczynę krwawień w obrębie błon śluzowych nosa oraz tworzenia się wylewów podskórnych. Jednak objawy te często nie są rutynowo weryfikowane podczas standardowej diagnostyki w kierunku niedoczynności tarczycy i zwykle nie są związane z niedoborem hormonów tarczycy. Występowanie takich nieprawidłowości, jak obniżona aktywność prokoagulacyjna, najczęściej stwierdza się podczas zabiegów chirurgicznych, poródów czy też w wyniku urazów ciała. Przyczyna takich zaburzeń czasem nie jest w ogóle rozpoznawana, co sprawia, że ich charakter pozostaje niewyjaśniony [39]. Rystocetyna jest substancją pośredniczącą w wiązaniu vWF z płytkową glikoproteiną Ib (GPIb, *glycoprotein Ib*). Ma to istotne znaczenie dla adhezji płytek krwi, która jest pierwszym etapem ich aktywacji podczas wynaczenia krwi, gdy dochodzi do uszkodzenia śródbłonka i odsłonięcia podśródbłonkowej warstwy trombogenicnej. Gromadzenie się płytek w miejscu uszkodzenia prowadzi do wytworzenia pierwotnego czopu hemostatycznego zapobiegającego krwawieniu. W warunkach prawidłowych vWF wpływa na biologiczną aktywność płytek krwi oraz stabilizuje VIII czynnik krzepnięcia, tworząc z nim aktywny kompleks. Zmniejszona aktywność vWF powoduje upośledzenie adhezji płytek krwi oraz wpływa niekorzystnie na funkcjonowanie osoczonego czynnika VIII. Przyczyn obniżonej syntezy vWF upatruje się między innymi w niskim stężeniu hormonów tarczycy. Niedoczynność tarczycy może być również przyczyną hamowania megakariocytopoezy zachodzącej w szpiku kostnym [40–42].

W badaniach nad reaktywnością płytek krwi w niedoczynności tarczycy wykazano upośledzenie tej funkcji w odpowiedzi na działanie aktywatorów fizjologicznych, w tym na rystocetynę, kolagen i adrenalinę [43]. Zaob-

serwowano także wydłużenie czasu krwawienia oraz obniżenie poziomu agregacji płytek krwi w odpowiedzi na adenosynodifosforan (ADP, *adenosine diphosphate*) u pacjentów z rozpoznaną niedoczynnością tarczycy, w porównaniu z osobami w stanie eutyreozy [44]. Wykazano jednak, że zastosowanie leczenia substytucyjnego w niedoczynności tarczycy reguluje proces aktywacji płytek, dzięki czemu objawy ich osłabionej reaktywności ustępują w krótkim czasie po osiągnięciu prawidłowego stężenia hormonów tarczycy we krwi [43]. Czynność płytek zostaje uregulowana po zastosowaniu terapii L-tyroksyną (L-T4, *L-thyroxine*), co wskazuje, że zaburzenia molekularnych mechanizmów hemostazy pierwotnej mogą być konsekwencją zmian hormonalnych [44].

W stanach niedoboru hormonów tarczycy obserwuje się również obniżenie aktywności czynników krzepnięcia, głównie: VII, VIII, X, IX, XI, XII [2]. Dodatkowo przewlekły proces autoimmunizacyjny wpływa na powstawanie przeciwciał przeciwko VIII czynnikowi krzepnięcia, co jest przyczyną rozwoju wtórnej hemofilii [45].

Poziom niedoboru T4 w przebiegu niedoczynności tarczycy w różnym stopniu wpływa na parametry fibrynolityczne osocza. W podklinicznej niedoczynności tarczycy zaburzenia fibrynolizy objawiają się obniżeniem stężenia α_2 AP — głównego osoczonego inhibitora procesu fibrynolizy — poprzez hamowanie plazminy, zarówno tej w formie wolnej, jak i związanej z fibryną. Obniżona jest także aktywność t-PA, który (syntetyzowany w komórkach śródbłonka) ma za zadanie aktywację procesu fibrynolizy [46]. Jednak u niektórych pacjentów z hipotyreozą odnotowano zwiększone wartości czynników fibrynolitycznych, w tym PAI-1 [2].

W przeciwieństwie do niedoczynności tarczycy jawna nadczynność tego gruczołu może się przyczyniać do rozwoju zaburzeń o charakterze prokoagulacyjnym [40]. Potwierdza to wzrost stężenia vWF oraz czynników krzepnięcia II, VII, VIII i X w osoczu, jak również nadmierna aktywność płytek krwi u pacjentów ze zwiększonym stężeniem hormonów tarczycy [47]. W badaniach tych dowiedziono, że w nadczynności tarczycy obserwuje się zwiększone stężenie fibrynogenu w osoczu oraz skrócenie czasu krzepnięcia, czyli czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, *activated partial thromboplastin time*), który jest miarą aktywności wewnątrzpo pochodnego układu krzepnięcia krwi i zależy od czynników biorących udział w powstawaniu trombin i konwersji fibrynogenu do fibryny. Wartość APTT określa czas potrzebny do wytworzenia skrzepu, a jego

skrócenie świadczy o zwiększonym prokoagulacyjnym potencjale krwi [2].

Postuluje się, że zmiany czynności tarczycy determinują zaburzenia cyklu menstruacyjnego. Już w 1840 roku Von Basedow stwierdził, że nadczynność tarczycy jest przyczyną zaniku krwawień miesięczkowych [46]. W następnych latach przeprowadzono liczne badania, w których potwierdzono zależność między występowaniem choroby Gravesa i Basedowa a nieregularnymi cyklami menstruacyjnymi i skąpyimi krwawieniami. Wykazano, że stan nadmiernego wydzielania hormonów tarczycy powoduje zmiany w cyklu menstruacyjnym skutkujące brakiem owulacji i skąpyimi miesiączkami — w przeciwieństwie do niedoczynności tarczycy, która przyczynia się do bardzo obfitych krwawień, zaburzeń jajczkowania i rozwoju niepłodności [47–50]. Jedne z pierwszych badań dotyczących zaburzeń miesiączkowania u pacjentek z niedoczynnością tarczycy przeprowadzili w 1952 roku Goldsmith i wsp. [49]. W 1955 roku Benson i wsp. [50] udowodnili większą częstotliwość obfitych krwawień u ponad 58% badanych kobiet z niedoczynnością tarczycy. W kolejnych badaniach potwierdzono, że u pacjentek z bardzo wysokim stężeniem TSH we krwi częstość występowania nieprawidłowych krwawień miesięczkowych jest większa [51]. Wykazano również, że zaburzenia czynności tarczycy wpływają bezpośrednio na płodność oraz przebieg ciąży, a obecność przeciwciał przeciw tarczycowym wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poronień [52].

PODSUMOWANIE

Hormony tarczycy są zaangażowane w wiele mechanizmów regulujących przebieg procesów fizjologicznych. Dotychczasowe badania wskazują, że zarówno stan nadczynności, jak i niedoczynności tarczycy istotnie wpływa na zmiany parametrów układu hemostazy. Zaburzenia mechanizmów hemostazy są bezpośrednio związane z powstawaniem chorób układu sercowo-naczyniowego. Mimo szerokiej wiedzy w tym zakresie dostępne badania często dostarczają niespójnych danych dotyczących czynności układu sercowo-naczyniowego w jawnych i podklinicznych postaciach tyreopatii, zwłaszcza w przypadku AITD. Istotne jest zatem usystematyzowanie istniejących doniesień oraz prowadzenie dalszych badań. Łączna diagnostyka funkcjonowania tarczycy oraz zaburzeń układu hemostazy umożliwia szybszą identyfikację podłoża chorób układu sercowo-naczyniowego, co z kolei może się przyczynić do zapobiegania ich rozwojowi w przebiegu AITD.

FINANSOWANIE

Praca powstała w ramach realizacji projektu badawczego nr 2014/13/N/NZ5/01389 finansowanego ze środków Narodowego Centrum Nauki.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Iervasi G., Nicolini G. Thyroid hormone and cardiovascular system: from basic concepts to clinical application. *Intern. Emerg. Med.* 2013; 8: 71–74.
- Franchini M., Lippi G., Manzato F., Vescovi P.P., Targher G. Hemostatic abnormalities in endocrine and metabolic disorders. *Eur. J. Endocrinol.* 2010; 162: 439–445.
- Gharib H., Tuttle R.M., Baskin H.J. i wsp. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *Endocr. Pract.* 2004; 10: 497–501.
- Versteeg H.H., Heemskerk J.W.M., Levi M., Reitsma P.H. New fundamentals in hemostasis. *Physiol. Rev.* 2013; 93: 327–358.
- Furie B., Furie B.C. Mechanisms of thrombus formation. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 938–949.
- Alias S., Lang I.M. Coagulation and the vessel wall in pulmonary embolism. *Pulm. Circ.* 2013; 3: 728–738.
- Nowak P., Olas B., Wachowicz B. Stres oksydacyjny w przebiegu hemostazy. *Post. Bioch.* 2010; 3: 239–247.
- Bishop C.T., Mirza Z., Crapo J.D., Freeman B.A. Free radical damage to cultured porcine aortic endothelial cells and lung fibroblasts: modulation by culture conditions. *In Vitro Cell. Dev. Biol.* 1985; 21: 229–236.
- Esmon C.T. Regulation of blood coagulation. *Biochim. Biophys. Acta* 2000; 1477: 349–360.
- Bijak M., Bobrowski M., Znaczenie inhibitorów trombiny w farmakoterapii przeciwzakrzepowej. *Post. Nauk Med.* 2010; 10: 819–825.
- Levi M. Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *Br. J. Haematol.* 2004; 124: 567–576.
- Martynowicz H., Skoczyńska A., Silber M., Andrzejak R. Rola stresu oksydacyjnego w patogenezie nadciśnienia tętniczego. *Nadciś. Tętn.* 2004; 8: 431–438.
- Balucan F.S., Morshed S.A., Davies T.F. Thyroid autoantibodies in pregnancy: their role, regulation and clinical relevance. *J. Thyroid Res.* 2013; 182472: 1–15.
- McDermott M.T., Ridgway E.C. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 4585–4590.
- Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. i wsp. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin. Endocrinol.* 1995; 43: 55–68.
- Vanderpump M.P., Tunbridge W.M. Epidemiology and prevention of clinical and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2002; 12: 839–847.
- LeGrys V.A., Hartmann K., Walsh J.F. The clinical consequences and diagnosis of hypothyroidism. *Clin. Lab. Sci.* 2004; 17: 203–208.
- Brent G.A. Mechanisms of thyroid hormone action. *J. Clin. Invest.* 2012; 122: 3035–3043.
- Nishikawa M., Toyoda N., Nomura E. Physiological factors that control thyroid function. *Nihon Rinsho* 2011; 69: 81–84.
- Polak M. Thyroid disorders during pregnancy: impact on the fetus. *Horm. Res. Paediatr.* 2011; 76: 97–101.
- Łącka K., Maciejewski A. Współczesne poglądy na temat etiopatogenezy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy (choroby Hashimoto). *Pol. Merk. Lek.* 2011; 30: 132–138.
- Murphy E., Williams G.R. The thyroid and the skeleton. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2004; 61: 285–298.

23. Schroeder A.C., Privalsky M.L. Thyroid hormones, T3 and T4, in the brain. *Front. Endocrinol.* 2014; 5: 1–6.
24. Iddah M.A., Macharia B.N. Autoimmune thyroid disorders. *ISRN Endocrinol.* 2013; 509764: 1–9.
25. Sinha R., Yen P.M. Cellular action of thyroid hormone. *Endotext* 2014; 2590542: 1–30.
26. Jarosz-Chrobot P., Minkina-Pedras M., Deja G., Kalina-Faska B. Współwystępowanie autoimmunologicznych schorzeń tarczycy z cukrzycą typu 1 u młodocianych chorych. *Przegl. Lek.* 2008; 65: 140–144.
27. Ziółko E. Podstawy fizjologii człowieka. Oficyna Wydawnicza PWSZ, Nysa 2006: 87–90.
28. Menconi F., Marcocci C., Marinò M. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 398–402.
29. Cooper D.S., Greenspan F.S., Ladenson P.W. Gruczol tarczowy. W: Gardner D.G., Shoback D. (red.). *Endokrynologia ogólna i kliniczna*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2011: 264.
30. McLeod D.S., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 2012; 42: 252–265.
31. Takano T., Miyauchi A., Matsuzuka F., Yoshida H., Kuma K., Amino N. Diagnosis of thyroid malignant lymphoma by reverse transcription — polymerase chain reaction detecting the monoclonality of immunoglobulin heavy chain messenger ribonucleic acid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 671–675.
32. Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun. Rev.* 2014; 13: 391–397.
33. Ben-Skowronek I. Hashimoto's thyroiditis — interactions of lymphocytes, thyroid cells and fibroblasts. W: Mavragani C.P. (red.). *Autoimmune disorders — pathogenetic aspects*. InTech 2011: 229–240.
34. Kotani T., Aratake Y., Hirai K. i wsp. Apoptosis in thyroid tissue from patients with Hashimoto's thyroiditis. *Autoimmunity* 1995; 20: 231–236.
35. Kucharska A., Górska E., Popko K., Wąsik M., Rymkiewicz-Kluczyńska B. Ekspresja powierzchniowego antygenu CD 152 (CTLA-4) limfocytów obwodowych u dzieci z chorobą Hashimoto. *Endokrynol. Diabetol.* 2006; 12: 167–170.
36. Przybylik-Mazurek E., Hubalewska-Dydejczyk A., Huszno B. Niedoczynność tarczycy na tle autoimmunologicznym. *Alergologia Immunologia* 2007; 4: 64–69.
37. Rostami R., Aghasi M.R., Mohammadi A., Nourooz-Zadeh J. Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function. *Clin. Biochem.* 2013; 46: 308–312.
38. Öztürk Ü., Vural P., Özderya A. i wsp. M. Oxidative stress parameters in serum and low density lipoproteins of Hashimoto's thyroiditis patients with subclinical and overt hypothyroidism. *Int. Immunopharmacol.* 2012; 14: 349–352.
39. Franchini M., Zugni C., Veneri D. i wsp. High prevalence of acquired von Willebrand's syndrome in patients with thyroid diseases undergoing thyroid surgery. *Haematologica* 2004; 89: 1341–1346.
40. Franchini M., Montagnana M., Manzato F., Vescovi P.P. Thyroid dysfunction and hemostasis: an issue still unresolved. *Semin. Thromb. Hemost.* 2009; 35: 288–294.
41. Ford H.C., Carter J.M. Haemostasis in hypothyroidism. *Postgrad. Med. J.* 1990; 66: 280–284.
42. Bruggers C.S., McElligott K., Rallison M.L. Acquired von Willebrand disease in twins with autoimmune hypothyroidism: response to desmopressin and L-thyroxine therapy. *J. Pediatr.* 1994; 125: 911–913.
43. Palareti G., Biagi G., Legnani C. i wsp. Association of reduced factor VIII with impaired platelet reactivity to adrenalin and collagen after total thyroidectomy. *Thromb. Haemost.* 1989; 62: 1053–1056.
44. Myrup B., Bregengård C., Faber J. Primary haemostasis and thyroid disease. *J. Intern. Med.* 1995; 238: 59–63.
45. Meiklejohn D.J., Watson H.G. Acquired haemophilia in association with organ-specific autoimmune disease. *Haemophilia* 2001; 7: 523–525.
46. Chadarevian R., Bruckert E., Leenhardt L. i wsp. Components of the fibrinolytic system are differently altered in moderate and severe hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 732–737.
47. Homoncik M., Gessl A., Ferlitsch A., Jilma B., Vierhapper H. Altered platelet plug formation in hyperthyroidism and hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92: 3006–3012.
48. Von Basedow C.A. Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wchenscher Heilkunde* 1840; 6: 197–202.
49. Goldsmith R.E., Sturgis S.H., Lerman J., Stanbury J.B. The menstrual pattern in thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1952; 12: 846–855.
50. Benson R.C., Dially M.E. Menstrual pattern in hyperthyroidism and subsequent post-therapy hypothyroidism. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1955; 100: 19–26.
51. Krassas G.E., Pontikides N., Kaltsas T. i wsp. Disturbances of menstruation in hypothyroidism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1999; 50: 655–659.
52. Kakuno Y., Amino N., Kanoh M. i wsp. Menstrual disturbances in various thyroid diseases. *Endocr. J.* 2010; 57: 1017–1022.